

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 9 月 26 日 (26.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/074769 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/10, A61K 31/49, 31/5377,  
A61P 31/18, 43/00 // (C07D 471/10, 211:04, 241:04)

(TAKAOKA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式  
会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02553

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 18 日 (18.03.2002)

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-79611 2001 年 3 月 19 日 (19.03.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NI, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

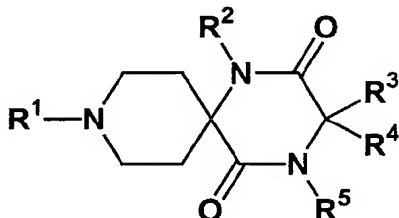
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 満屋 裕明 (MIT-  
SUYA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒860-0073 熊本県 熊本市 島  
崎 1 丁目 2 3 番 1-6 0 1 Kumamoto (JP). 前田 賢  
次 (MAEDA, Kenji) [JP/JP]; 〒860-0854 熊本県 熊本  
市 東子飼町 8-5 2-7 0 9 Kumamoto (JP). 柴山 史  
朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 高岡 義和

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUGS CONTAINING TRIAZASPIRO[5.5]UNDECANE DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体を有効成分として含有する薬剤



I

(57) Abstract: Preventives and/or remedies for HIV  
infection or preventives and/or remedies for AIDS caused by  
the infection which contain as the active ingredient at least  
one member selected from among triazaspiro[5.5]undecane  
derivatives represented by the general formula (I), quaternary  
ammonium salts thereof, N-oxides thereof and nontoxic salts  
of the same optionally combined with at least one preventive  
and/or remedy for HIV infection: (I) wherein each symbol is  
as defined in the description. The triazaspiro[5.5]undecane  
derivatives represented by the general formula (I), quaternary  
ammonium salts thereof, N-oxides thereof and nontoxic  
salts of the same are useful in preventing and/or treating HIV

infection or preventing and/or treating AIDS caused by the infection.

[続葉有]

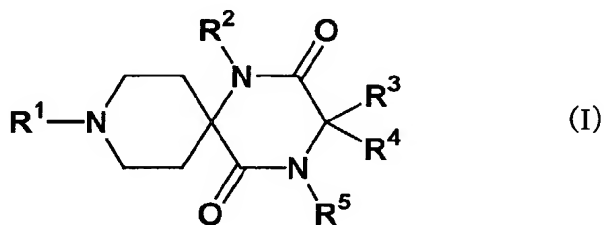


WO 02/074769 A1



## (57) 要約:

一般式 (I) で示される少なくとも 1 つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの N-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分とし、所望により他の少なくとも 1 種類の H I V 感染の予防および／または治療剤と組み合わせてもよい H I V 感染の予防および／または治療剤、またはその感染によって引き起こされる A I D S の予防および／または治療剤（式中の記号は明細書に記載の通り。）。



一般式 (I) で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの N-オキシドまたはそれらの非毒性塩は、H I V 感染の予防および／または治療またはその感染によって引き起こされる A I D S の予防および／または治療に有用である。



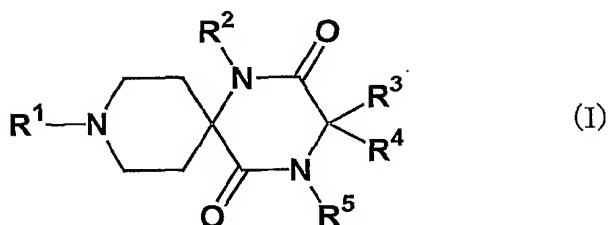
## 明 細 書

トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体を有効成分として含有する薬剤

## 5 技術分野

本発明は、一般式 (I) で示される少なくとも 1 つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの N-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含み、さらに所望により他の HIV 感染の予防および／または治療剤を有効成分として含有するヒト免疫不全ウィルス（以下、HIV と略する。）感染の予防および／または治療剤またはその感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（以下、AIDS と略する。）と呼ばれている。）の予防および／または治療剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



15

（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示される少なくとも 1 つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの N-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含み、さらに所望により、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン制御剤を有効成分として含有する HIV 感染の予防および／または治療剤またはその感染によって引き起こされる AIDS の予防および／または治療剤に関する。

20

## 背景技術

- WO01/40227 号明細書には、一般式 (I) で示される化合物が、ケモカイン／ケモカイン受容体の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息、
- 5 アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天
- 10 性免疫不全症候群の予防および／または治療として有用であることが記載されている。また、該明細書においては、RANTESとCCR5の結合に対する阻害作用およびMCP-1とCCR2の結合に対する阻害作用が実験的に確認されているが、一般式 (I) で示される化合物が、実際のHIV感染に有用であることを示す実験は全く記載されていない。
- 15 さらに、該明細書には、ケモカイン／ケモカイン受容体の作用の制御剤と他の薬剤との併用についても全く記載されていない。

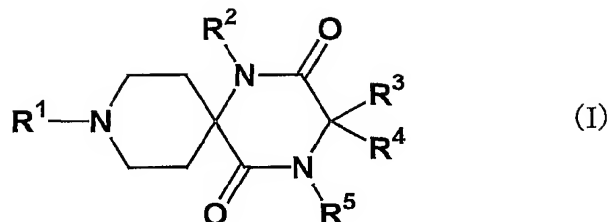
## 発明の開示

- 本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、一般式 (I) で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それら
- 20 のN-オキシドおよびそれらの非毒性塩が、HIV感染に効果があることを実験的に確認し、本発明を完成した。

- また、一般式 (I) で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドおよびそれらの非
- 25 毒性塩と他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤と併用することによっても、HIV感染に効果があることも見い出した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は、

- 5 (1) 水素原子、
- (2) C 1 ～ 1 8 アルキル基、
- (3) C 2 ～ 1 8 アルケニル基、
- (4) C 2 ～ 1 8 アルキニル基、
- (5)  $-\text{COR}^6$ 、
- 10 (6)  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、
- (7)  $-\text{COOR}^9$ 、
- (8)  $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、
- (9)  $-\text{COCOR}^{11}$ 、
- (10)  $-\text{CONR}^{12}\text{COR}^{13}$ 、
- 15 (11) C y c l、または
- (12) (a)ハロゲン原子、(b) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(c) $-\text{COOR}^9$ 、(d) $-\text{OR}^{14}$ 、
- (e) $-\text{SR}^{15}$ 、(f) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、(g) $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$ 、(h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、
- (i) $-\text{OCOR}^{22}$ 、(j) $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、(k) $-\text{NR}^{25}\text{COOR}^{26}$ 、(l) $-\text{NR}^{27}$
- $\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ 、(m)C y c l、(n)ケト基および(o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{24})_2$ から
- 20 任意に選択される 1 ～ 5 個の基によって置換された C 1 ～ 1 8 アルキル基、
- C 2 ～ 1 8 アルケニル基、または C 2 ～ 1 8 アルキニル基を表わし、
- $\text{R}^6 \sim \text{R}^9$ 、 $\text{R}^{11} \sim \text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{25}$ および $\text{R}^{27} \sim \text{R}^{29}$ は、それぞれ独立

して

- (1)水素原子、  
 (2)C 1～8アルキル基、  
 (3)C 2～8アルケニル基、  
 5 (4)C 2～8アルキニル基、  
 (5)C y c 1、または  
 (6)(a)C y c 1、(b)ハロゲン原子、(c)－OR<sup>30</sup>、(d)－SR<sup>31</sup>、(e)－NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>、  
 (f)－COOR<sup>34</sup>、(g)－CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>、(h)－NR<sup>37</sup>COR<sup>38</sup>、(i)－NR<sup>39</sup>  
 SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>および(j)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>)<sub>2</sub>から任意に選択される1～5個の基  
 10 によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC  
 2～8アルキニル基を表わすか、  
 R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>、R<sup>20</sup>とR<sup>21</sup>、R<sup>28</sup>とR<sup>29</sup>は一緒になって、  
 1)C 2～6アルキレン基、  
 2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、  
 15 3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または  
 4)－(C 2～6アルキレン基)－NR<sup>195</sup>－(C 2～6アルキレン基)－(基  
 中、R<sup>195</sup>は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル  
 基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。)を表わし、  
 R<sup>10</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>24</sup>およびR<sup>26</sup>はそれぞれ独立して、  
 20 (1)C 1～8アルキル基、  
 (2)C 2～8アルケニル基、  
 (3)C 2～8アルキニル基、  
 (4)C y c 1、または  
 (5)(a)C y c 1、(b)ハロゲン原子、(c)－OR<sup>30</sup>、(d)－SR<sup>31</sup>、(e)－NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>、  
 25 (f)－COOR<sup>34</sup>、(g)－CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>、(h)－NR<sup>37</sup>COR<sup>38</sup>、(i)－NR<sup>39</sup>  
 SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>および(j)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>)<sub>2</sub>から任意に選択される1～5個の基

によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R<sup>30</sup>～R<sup>37</sup>およびR<sup>39</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、C y c 1、またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、

R<sup>35</sup>とR<sup>36</sup>は一緒になって、

1)C 2～6アルキレン基、

2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、

3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または

10 4)－(C 2～6アルキレン基)－NR<sup>196</sup>－(C 2～6アルキレン基)－(基中、R<sup>196</sup>は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。)を表わし、

R<sup>38</sup>およびR<sup>40</sup>はそれぞれ独立して、C 1～8アルキル基、C y c 1、またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

15 C y c 1は、C 3～15の単環、二環、または三環式(縮合またはスピロ)炭素環、または1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式(縮合またはスピロ)複素環を表わす。ただし、C y c 1は1～5個のR<sup>51</sup>によって置換されていてもよく、

20 R<sup>51</sup>は、

(1)C 1～8アルキル基、

(2)C 2～8アルケニル基、

(3)C 2～8アルキニル基、

(4)ハロゲン原子、

25 (5)ニトロ基、

(6)トリフルオロメチル基、

- (7)トリフルオロメトキシ基、  
 (8)ニトリル基、  
 (9)ケト基、  
 (10)Cyclo 2
- 5 (11)OR<sup>52</sup>、  
 (12)SR<sup>53</sup>、  
 (13)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>、  
 (14)COOR<sup>56</sup>、  
 (15)CONR<sup>57</sup>R<sup>58</sup>、
- 10 (16)NR<sup>59</sup>COR<sup>60</sup>、  
 (17)SO<sub>2</sub>NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>、  
 (18)OCOR<sup>63</sup>、  
 (19)NR<sup>64</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、  
 (20)NR<sup>66</sup>COOR<sup>67</sup>、
- 15 (21)NR<sup>68</sup>CONR<sup>69</sup>R<sup>70</sup>、  
 (22)B(OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、  
 (23)SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>、  
 (24)N(SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、  
 (25)S(O)R<sup>72</sup>、または
- 20 (26)(a)ハロゲン原子、(b)Cyclo 2、(c)OR<sup>52</sup>、(d)SR<sup>53</sup>、(e)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>、  
 (f)COOR<sup>56</sup>、(g)CONR<sup>57</sup>R<sup>58</sup>、(h)NR<sup>59</sup>COR<sup>60</sup>、(i)SO<sub>2</sub>N  
 R<sup>61</sup>R<sup>62</sup>、(j)OCOR<sup>63</sup>、(k)NR<sup>64</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、(l)NR<sup>66</sup>COOR<sup>67</sup>、  
 (m)NR<sup>68</sup>CONR<sup>69</sup>R<sup>70</sup>、(n)B(OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(o)SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>、(p)N  
 (SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、(q)S(O)R<sup>72</sup>および(r)ケト基から任意に選択される1  
 25 ~5個の基によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、  
 C2~8アルキニル基を表わし、

$R^{52} \sim R^{62}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{66}$ および $R^{68} \sim R^{71}$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) C 1～8 アルキル基、
- 3) C 2～8 アルケニル基、
- 5 4) C 2～8 アルキニル基、
- 5) Cyc 2、または
- 6) Cyc 2、 $-OR^{73}$ 、 $-COOR^{74}$ 、 $-NR^{75}R^{76}$ によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わすか、
- 10  $R^{57}$ と $R^{58}$ 、 $R^{61}$ と $R^{62}$ 、 $R^{69}$ と $R^{70}$ は一緒になって、
- 1) C 2～6 アルキレン基、
- 2)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、
- 3)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、または
- 4)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{197}-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$  (基
- 15 中、 $R^{197}$ は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わす。)を表わし、
- $R^{63}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{67}$ および $R^{72}$ はそれぞれ独立して、
- 1) C 1～8 アルキル基、
- 2) C 2～8 アルケニル基、
- 20 3) C 2～8 アルキニル基、
- 4) Cyc 2、または
- 5) Cyc 2、 $-OR^{73}$ 、 $-COOR^{74}$ 、 $-NR^{75}R^{76}$ によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わし、
- $R^{73} \sim R^{76}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8 アルキル基、Cyc
- 25 2、またはCyc 2によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わし、
- Cyc 2はCyc 1と同じ意味を表わす。ただし、Cyc 2は1～5個の

$R^{77}$ によって置換されていてもよく、

$R^{77}$ は、

- 1) C 1 ～ 8 アルキル基、
- 2) ハロゲン原子、
- 5 3) ニトロ基、
- 4) トリフルオロメチル基、
- 5) トリフルオロメトキシ基、
- 6) ニトリル基、
- 7)  $-OR^{78}$ 、
- 10 8)  $-NR^{79}R^{80}$ 、
- 9)  $-COOR^{81}$ 、
- 10)  $-SR^{82}$ 、
- 11)  $-CONR^{83}R^{84}$ 、
- 12) C 2 ～ 8 アルケニル基、
- 15 13) C 2 ～ 8 アルキニル基、
- 14) ケト基、
- 15) Cyc 6、
- 16)  $-NR^{161}COR^{162}$ 、
- 17)  $-SO_2NR^{163}R^{164}$ 、
- 20 18)  $-OCOR^{165}$ 、
- 19)  $-NR^{166}SO_2R^{167}$ 、
- 20)  $-NR^{168}COOR^{169}$ 、
- 21)  $-NR^{170}CONR^{171}R^{172}$ 、
- 22)  $-SO_2R^{173}$ 、
- 25 23)  $-N(SO_2R^{167})_2$ 、
- 24)  $-S(O)R^{173}$ 、



25)(a)ハロゲン原子、(b)−OR<sup>78</sup>、(c)−NR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>、(d)−COOR<sup>81</sup>、(e)  
 −SR<sup>82</sup>、(f)−CONR<sup>83</sup>R<sup>84</sup>、(g)ケト基、(h)Cyc 6、(i)−NR<sup>161</sup>CO  
 R<sup>162</sup>、(j)−SO<sub>2</sub>NR<sup>163</sup>R<sup>164</sup>、(k)−OCOR<sup>165</sup>、(l)−NR<sup>166</sup>SO<sub>2</sub>  
 R<sup>167</sup>、(m)−NR<sup>168</sup>COOR<sup>169</sup>、(n)−NR<sup>170</sup>CONR<sup>171</sup>R<sup>172</sup>、(o)−S  
 5 O<sub>2</sub>R<sup>173</sup>、(p)−N(SO<sub>2</sub>R<sup>167</sup>)<sub>2</sub>および(q)−S(O)R<sup>173</sup>から選択され  
 る1〜5個の基によって置換されたC1〜8アルキル基、C2〜8アルケニ  
 ル基、C2〜8アルキニル基を表わし、

R<sup>78</sup>〜R<sup>84</sup>、R<sup>161</sup>〜R<sup>164</sup>、R<sup>166</sup>、R<sup>168</sup>およびR<sup>170</sup>〜R<sup>172</sup>は、それ  
 ぞれ独立して、(a)水素原子、(b)C1〜8アルキル基、(c)C2〜8アルケニル  
 10 基、(d)C2〜8アルキニル基、(e)Cyc 6、(f)Cyc 6、−OR<sup>174</sup>、−C  
 OOR<sup>175</sup>、−NR<sup>176</sup>R<sup>177</sup>、−CONR<sup>178</sup>R<sup>179</sup>によって置換されたC1  
 〜8アルキル基、C2〜8アルケニル基、C2〜8アルキニル基を表わすか、

R<sup>83</sup>とR<sup>84</sup>、R<sup>163</sup>とR<sup>164</sup>、R<sup>171</sup>とR<sup>172</sup>は一緒になって、

1)C2〜6アルキレン基、  
 15 2)−(C2〜6アルキレン基)−O−(C2〜6アルキレン基)−、  
 3)−(C2〜6アルキレン基)−S−(C2〜6アルキレン基)−、または  
 4)−(C2〜6アルキレン基)−NR<sup>198</sup>−(C2〜6アルキレン基)−(基  
 中、R<sup>198</sup>は、水素原子、C1〜8アルキル基、フェニル基、またはフェニル  
 基によって置換されたC1〜8アルキル基を表わす。)を表わし、

20 R<sup>165</sup>、R<sup>167</sup>、R<sup>169</sup>およびR<sup>173</sup>はそれぞれ独立して、(a)C1〜8アルキ  
 ル基、(b)C2〜8アルケニル基、(c)C2〜8アルキニル基、(d)Cyc 6、ま  
 たは(e)Cyc 6、−OR<sup>174</sup>、−COOR<sup>175</sup>、−NR<sup>176</sup>R<sup>177</sup>、−CON  
 R<sup>178</sup>R<sup>179</sup>によって置換されたC1〜8アルキル基、C2〜8アルケニル基、  
 C2〜8アルキニル基を表わし、

25 R<sup>174</sup>〜R<sup>177</sup>はそれぞれ独立して、

1)水素原子、

- 2) C 1 ～ 8 アルキル基、  
 3) C y c 6、または  
 4) C y c 6 によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わすか、  
 R<sup>178</sup>とR<sup>179</sup>は一緒になって、
- 5 1) C 2 ～ 6 アルキレン基、  
 2) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — O — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —、  
 3) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — S — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —、または  
 4) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — NR<sup>199</sup> — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — (基  
 中、R<sup>199</sup>は、水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル  
 10 基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わす。) を表わし、  
 C y c 6 は、C 3 ～ 8 の単環式炭素環または 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2  
 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含む 3 ～ 8 員の単環式複  
 素環を表わす。ただし、C y c 6 は 1 ～ 5 個の R<sup>180</sup> によって置換されていて  
 もよく、
- 15 R<sup>180</sup>は、  
 (1) C 1 ～ 8 アルキル基、  
 (2) ハロゲン原子、  
 (3) ニトロ基、  
 (4) トリフルオロメチル基、  
 20 (5) トリフルオロメトキシ基、  
 (6) ニトリル基、  
 (7) — OR<sup>181</sup>、  
 (8) — NR<sup>182</sup>R<sup>183</sup>、  
 (9) — COOR<sup>184</sup>、  
 25 (10) — SR<sup>185</sup>、または  
 (11) — CONR<sup>186</sup>R<sup>187</sup> を表わし、

$R^{181} \sim R^{187}$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) C 1 ～ 8 アルキル基、
- 3) フェニル基、または
- 5 4) フェニル基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わすか、  
 $R^{182}$ と $R^{183}$ 、 $R^{186}$ と $R^{187}$ は一緒になって、
  - 1) C 2 ～ 6 アルキレン基、
  - 2) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — O — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —、
  - 3) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — S — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —、または
  - 10 4) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —  $NR^{200}$  — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — (基  
 中、 $R^{200}$ は、水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基、フェニル基によ  
 って置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わす。) を表わし、

$R^2$ は、

- (1) 水素原子、
- 15 (2) C 1 ～ 8 アルキル基、
- (3) C 2 ～ 8 アルケニル基、
- (4) C 2 ～ 8 アルキニル基、
- (5) —  $OR^{90}$ 、
- (6) C y c 3、または
- 20 (7) (a) ハロゲン原子、(b) —  $OR^{90}$ 、(c) —  $SR^{91}$ 、(d) —  $NR^{92}R^{93}$ 、(e)  
 —  $COOR^{94}$ 、(f) —  $CONR^{95}R^{96}$ 、(g) —  $NR^{97}COR^{98}$ 、(h) —  $SO_2NR^{99}R^{100}$ 、  
 (i) —  $OCOR^{101}$ 、(j) —  $NR^{102}SO_2R^{103}$ 、(k) —  $NR^{104}COOR^{105}$ 、  
 (l) —  $NR^{106}CONR^{107}R^{108}$ 、(m) C y c 3、(n) ケト基およ  
 び(o) —  $N(SO_2R^{103})_2$  から任意に選択される 1 ～ 5 個の基によって置換  
 25 された C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基または C 2 ～ 8 アルキニ  
 ル基を表わし、

$R^{90} \sim R^{100}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{104}$ および $R^{106} \sim R^{108}$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) C 1～8 アルキル基、
  - 3) C 2～8 アルケニル基、
  - 5 4) C 2～8 アルキニル基、
  - 5) Cyc 3、または
  - 6) Cyc 3 によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わすか、
- $R^{95}$ と $R^{96}$ 、 $R^{99}$ と $R^{100}$ 、 $R^{107}$ と $R^{108}$ は一緒になって、
- 10 1) C 2～6 アルキレン基、
  - 2)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、
  - 3)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、または
  - 4)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{201}-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ を表わし、
- 15  $R^{201}$ は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、
- $R^{101}$ 、 $R^{103}$ および $R^{105}$ はそれぞれ独立して、
- 1) C 1～8 アルキル基、
  - 2) C 2～8 アルケニル基、
  - 20 3) C 2～8 アルキニル基、または
  - 4) Cyc 3 または Cyc 3 によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わし、
- Cyc 3 は Cyc 1 と同じ意味を表わす。
- ただし、Cyc 3 は 1～5 個の  $R^{109}$  によって置換されていてもよく、
- 25  $R^{109}$  は  $R^{51}$  と同じ意味を表わし、
- $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、  
 (2) C 1～8アルキル基、  
 (3) C 2～8アルケニル基、  
 (4) C 2～8アルキニル基、  
 5 (5)  $-\text{COOR}^{120}$ 、  
 (6)  $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$ 、  
 (7) C y c 4、または  
 (8) (a)ハロゲン原子、(b)ニトリル基、(c)C y c 4、(d) $-\text{COOR}^{120}$ 、(e)  
 $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$ 、(f) $-\text{OR}^{123}$ 、(g) $-\text{SR}^{124}$ 、(h) $-\text{NR}^{125}\text{R}^{126}$ 、(i)  
 10  $-\text{NR}^{127}\text{COR}^{128}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{129}\text{R}^{130}$ 、(k) $-\text{OCOR}^{131}$ 、(l) $-\text{NR}^{132}\text{SO}_2\text{R}^{133}$ 、(m) $-\text{NR}^{134}\text{COOR}^{135}$ 、(n) $-\text{NR}^{136}\text{CONR}^{137}\text{R}^{138}$ 、(o) $-\text{S}-\text{SR}^{139}$ 、(p) $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NHR}^{140}$ 、(q)ケト基、(r)  
 $-\text{NR}^{145}\text{CONR}^{146}\text{COR}^{147}$ および(s) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{133})_2$ から選択さ  
 れた1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケ  
 15 ニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

$\text{R}^{120} \sim \text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{132}$ 、 $\text{R}^{134}$ 、 $\text{R}^{136} \sim \text{R}^{138}$ 、 $\text{R}^{145}$ および $\text{R}^{146}$ はそ  
 れぞれ独立して、

- 1)水素原子、  
 2)C 1～8アルキル基、  
 20 3)C 2～8アルケニル基、  
 4)C 2～8アルキニル基、  
 5)C y c 4、または  
 6)C y c 4、ハロゲン原子、 $-\text{OR}^{148}$ 、 $-\text{SR}^{149}$ 、 $-\text{COOR}^{150}$ 、また  
 は $-\text{NHCOR}^{141}$ によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケ  
 25 ニル基、C 2～8アルキニル基を表わすか、

$\text{R}^{121}$ と $\text{R}^{122}$ 、 $\text{R}^{129}$ と $\text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{137}$ と $\text{R}^{138}$ は一緒になって、

- 1) C<sub>2</sub>～6 アルキレン基、  
 2) — (C<sub>2</sub>～6 アルキレン基) — O — (C<sub>2</sub>～6 アルキレン基) —、  
 3) — (C<sub>2</sub>～6 アルキレン基) — S — (C<sub>2</sub>～6 アルキレン基) —、または  
 4) — (C<sub>2</sub>～6 アルキレン基) — NR<sup>202</sup> — (C<sub>2</sub>～6 アルキレン基) — を表  
 5 わし (基中、R<sup>202</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>～8 アルキル基、フェニル基、フェニ  
 ル基によって置換された C<sub>1</sub>～8 アルキル基を表わし、

R<sup>131</sup>、R<sup>133</sup>、R<sup>135</sup>、R<sup>139</sup> および R<sup>147</sup> は、それぞれ独立して、

- 1) C<sub>1</sub>～8 アルキル基、  
 2) C<sub>2</sub>～8 アルケニル基、  
 10 3) C<sub>2</sub>～8 アルキニル基、  
 4) Cyc<sub>4</sub>、または  
 5) Cyc<sub>4</sub>、ハロゲン原子、—OR<sup>148</sup>、—SR<sup>149</sup>、—COOR<sup>150</sup>、また  
 は —NHCO R<sup>141</sup> によって置換された C<sub>1</sub>～8 アルキル基、C<sub>2</sub>～8 アルケ  
 ニル基、C<sub>2</sub>～8 アルキニル基を表わし、

- 15 R<sup>140</sup> は、水素原子、—COOR<sup>142</sup>、または —SO<sub>2</sub>R<sup>143</sup> を表わし、

R<sup>141</sup>～R<sup>143</sup> は、それぞれ独立して、

- 1) C<sub>1</sub>～8 アルキル基、  
 2) C<sub>2</sub>～8 アルケニル基、  
 3) C<sub>2</sub>～8 アルキニル基、  
 20 4) Cyc<sub>4</sub>、または  
 5) Cyc<sub>4</sub> によって置換された C<sub>1</sub>～8 アルキル基、C<sub>2</sub>～8 アルケニル基、  
 C<sub>2</sub>～8 アルキニル基を表わし、

R<sup>148</sup>～R<sup>150</sup> は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、  
 25 2) C<sub>1</sub>～8 アルキル基、  
 3) C<sub>2</sub>～8 アルケニル基、

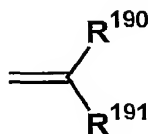
4) C<sub>2</sub>～8 アルキニル基、

5) C<sub>y c 4</sub>、または

6) C<sub>y c 4</sub>によって置換されたC<sub>1</sub>～8 アルキル基、C<sub>2</sub>～8 アルケニル基、  
C<sub>2</sub>～8 アルキニル基を表わし、

- 5 C<sub>y c 4</sub>はC<sub>y c 1</sub>と同じ意味を表わす。ただし、C<sub>y c 4</sub>は1～5個の  
R<sup>144</sup>によって置換されていてもよく、R<sup>144</sup>はR<sup>51</sup>と同じ意味を表わす。)   
を表わすか、

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一緒になって、



- 10 (基中、R<sup>190</sup>およびR<sup>191</sup>はそれぞれ独立して、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>と同じ意味を  
表わす。)を表わし、

R<sup>5</sup>は、

- (1) 水素原子、  
(2) C<sub>1</sub>～8 アルキル基、

- 15 (3) C<sub>y c 5</sub>、または

(4) C<sub>y c 5</sub>によって置換されたC<sub>1</sub>～8 アルキル基を表わす。

(基中、C<sub>y c 5</sub>はC<sub>y c 1</sub>と同じ意味を表わす。ただし、C<sub>y c 5</sub>は1～  
5個のR<sup>160</sup>によって置換されていてもよく、

R<sup>160</sup>はR<sup>51</sup>と同じ意味を表わす。]

- 20 で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、  
それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性  
塩を有効成分として含有するHIV感染の予防および／または治療剤、

(2) 前記(1)に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、そ

これらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するAIDSの予防および／または治療剤、

(3) 前記(1)に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する多剤耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤、

(4) 前記(1)に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と、他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤とを組み合わせるHIV感染の予防および／または治療剤、

(5) 前記(1)に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と、他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤とを組み合わせるAIDSの予防および／または治療剤、

(6) 前記(1)に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と、他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤とを組み合わせる、多剤耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤、

(7) 他のHIV感染の予防および／または治療剤が、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン制御剤である前記(4)、(5)または(6)に記載の予防および／または治療剤、

(8) 前記(1)に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリ



アザスピロ〔5. 5〕ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩とH I V感染を阻害しない薬物を組み合わせてなる、単剤よりも治療効果の増強されたH I V感染の予防および／または治療剤に関する。

5

#### 発明の詳細な説明

本発明において、C 1～1 8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびそれらの異性体を意味する。

10

C 2～1 8アルケニル基とは、二重結合を1～9個（好ましくは1～4個）有してもよいC 2～1 8アルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

20

25

C 2～1 8アルキニル基とは、三重結合を1～9個（好ましくは1～4個）有してもよいC 2～1 8アルキレン基を意味する。例えば、エチニル、プロ

ピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノ  
ニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシ  
ニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、  
5 ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタ  
ジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニ  
ル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサ  
デカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニ  
ル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニ  
ル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラ  
10 デカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデ  
カトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げら  
れる。

ハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子が挙げられる。

C 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、  
15 ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を意味する。

C 2～8アルケニル基とは、二重結合を1～4個有してもよいC 2～8ア  
ルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニ  
ル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、  
ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘ  
20 プタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられ  
る。

C 2～8アルキニル基とは、三重結合を1～4個有してもよいC 2～8ア  
ルキレン基を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチ  
ニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニ  
25 ル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、  
ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げら

れる。

C 2～6 アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- 5 C 3～15 の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、インデン、  
10 ナフタレン、インダン、テトラヒドロナフタレン、ビスクロ [3. 3. 0] オクタン、ビスクロ [4. 3. 0] ノナン、ビスクロ [4. 4. 0] デカン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 3. 1] -2-ヘプテン、フルオレン、アントラセン等が挙げられる。

- 15 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）複素環とは、例えば、1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したもの  
20 である。

- 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イ  
25

ソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、  
オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジジン、  
チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフ  
5 ラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、イン  
ダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサ  
リン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、  
ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオ  
キサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼ  
10 ピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジ  
アゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラ  
ン、ジベンゾチオフェン環等が挙げられる。

前記した 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3  
個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピ  
15 ロ）複素環で、一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリ  
ジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリア  
ゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジ  
ン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロ  
ピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パー  
20 ヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パー  
ヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロ  
アゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジア  
ゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒ  
ドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチア  
25 イン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピ  
ラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソ  
オキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テト

ラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベン

ゾジオキサラン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、  
2, 4, 6-トリオキサスピロ [ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3, 1'-  
シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ [4, 5-g] クロメン、2-  
オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環等が挙げられる。

- 5 C 3～8 の単環式炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

- 10 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環とは、例えば、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。

- 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄  
15 原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、  
20 オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

- 前記した 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2  
25 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環で、一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テ

トラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジ  
 ヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、  
 テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テ  
 トラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラ  
 5 ヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ  
 ジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、  
 ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロ  
 チオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチア  
 イン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオ  
 10キサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、  
 ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、  
 テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオ  
 キサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、  
 テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオ  
 15キサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、  
 パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチ  
 アジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアジアゼピン、モル  
 ホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチア  
 ン等が挙げられる。

20 本発明において、 $R^1$ 基、 $R^2$ 基、 $R^3$ 基、 $R^4$ 基、 $R^5$ 基が表わすそれぞれの  
 基はいずれも好ましい。

$R^1$ 基としては、Cyc1によって置換されたC1～18アルキル基、Cyc  
 c1によって置換されたC2～18アルケニル基、またはCyc1によって  
 置換されたC2～18アルキニル基が好ましく、より好ましくは、Cyc1  
 25 によって置換されたC1～6アルキル基である。

Cyc1としては、C3～10の単環または二環式（縮合またはスピロ）

炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式（縮合またはスピロ）複素環が好ましく、より好ましくは、C5～7の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環式または二環式複素環である。

具体的にCyc1としては、ベンゼン環、ピラゾール環、イミダゾール環、フラン環、チオフェン環、ベンゾジオキサン環、チアゾール環、キノリン環が好ましい。

Cyc1の置換基であるR<sup>51</sup>としては、Cyc2、-OR<sup>52</sup>、-SR<sup>53</sup>、-NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>が好ましい。R<sup>52</sup>、R<sup>53</sup>、R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>としては、C1～8アルキル基、Cyc2が好ましく、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、フェニル基である。

Cyc2としては、C5～7の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリールが好ましく、より好ましくは、ベンゼン環である。

Cyc2の置換基であるR<sup>77</sup>としては、-CONR<sup>83</sup>R<sup>84</sup>、-NR<sup>161</sup>COR<sup>162</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>163</sup>R<sup>164</sup>、-NR<sup>166</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>167</sup>、-CONR<sup>83</sup>R<sup>84</sup>によって置換されたC1～8アルキル基、-NR<sup>161</sup>COR<sup>162</sup>によって置換されたC1～8アルキル基、-SO<sub>2</sub>NR<sup>163</sup>R<sup>164</sup>によって置換されたC1～8アルキル基、-NR<sup>166</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>167</sup>によって置換されたC1～8アルキル基、が好ましい。R<sup>83</sup>、R<sup>84</sup>、R<sup>161</sup>、R<sup>162</sup>、R<sup>163</sup>、R<sup>164</sup>、R<sup>166</sup>およびR<sup>167</sup>としては、C1～8アルキル基、Cyc6、-NR<sup>176</sup>R<sup>177</sup>によって置換されたC1～8アルキル基が好ましく、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、フェニル基、ジメチルアミノエチル基等である。

最も好ましいR<sup>1</sup>としては、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、4-メトキシフ



エニルメチル基、4-プロピルオキシフェニルメチル基、4-フェニルオキシ  
 シフェニルメチル基、3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イ  
 ルメチル基、2-フェニルイミダゾール-4-イルメチル基、5-エチルフ  
 ラン-2-イルメチル基、5-エチルチオフェン-2-イルメチル基、3-  
 5 クロロ-5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、1, 4-  
 ベンゾジオキサソ-6-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノ  
 フェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(2-ジメチルアミノエチ  
 ルスルホニルアミノ)フェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-ジメ  
 チルアミノスルホニルフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-メチ  
 10 ルカルボニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(2-  
 ジメチルアミノエチルカルボニルアミノ)フェニルオキシ)フェニルメチル  
 基、4-(4-ジメチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル  
 基等が挙げられる。

$R^2$ としては、C 1~8アルキル基、C 2~8アルケニル基、C 2~8アル  
 15 キニル基、C y c 3によって置換されたC 1~8アルキル基が好ましい。よ  
 り好ましくは、C 1~4アルキル基、C 2~4アルケニル基、C 2~4アル  
 キニル基である。

最も好ましい $R^2$ としては、エチル基、プロピル基、ブチル基、2-プロペ  
 ニル基、2-ブテニル基、2-プロピニル基、フェニルメチル基、チオフェ  
 20 ン-2-イルメチル基、2-ブチニル基等が挙げられる。

$R^3$ または $R^4$ としては、水素原子、C 1~8アルキル基、C y c 4によっ  
 て置換されたC 1~8アルキル基、 $-OR^{123}$ によって置換されたC 1~8ア  
 ルキル基、C y c 4と $-OR^{123}$ によって置換されたC 1~8アルキル基、 $-$   
 $NR^{127}COR^{128}$ によって置換されたC 1~8アルキル基、 $-NR^{132}SO_2$   
 25  $R^{133}$ によって置換されたC 1~8アルキル基、 $-NR^{134}COOR^{135}$ によ  
 って置換されたC 1~8アルキル基、 $-NR^{136}CONR^{137}R^{138}$ によって

置換されたC 1～8アルキル基が好ましい。より好ましくは、C 1～4アルキル基、C y c 4によって置換されたC 1～4アルキル基、 $-OR^{123}$ によって置換されたC 1～4アルキル基、C y c 4と $-OR^{123}$ によって置換されたC 1～4アルキル基、 $-NR^{127}COR^{128}$ によって置換されたC 1～4アルキル基、 $-NR^{132}SO_2R^{133}$ によって置換されたC 1～4アルキル基、 $-NR^{134}COOR^{135}$ によって置換されたC 1～4アルキル基、 $-NR^{136}CONR^{137}R^{138}$ によって置換されたC 1～4アルキル基である。

C y c 4としては、ベンゼン環、シクロヘキサン環が好ましい。

$R^{123}$ としては、水素原子、C 1～4アルキル基、C y c 4、またはC y c 4によって置換されたC 1～4アルキル基が好ましく、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、フェニルメチル基である。

$R^{127}$ 、 $R^{132}$ 、 $R^{134}$ 、 $R^{136}$ および $R^{138}$ としては、水素原子またはメチル基が好ましい。

$R^{128}$ 、 $R^{133}$ 、 $R^{135}$ 、 $R^{137}$ としては、C y c 4またはC y c 4によって置換されたC 1～4アルキル基が好ましく、より好ましくは、フェニル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基である。

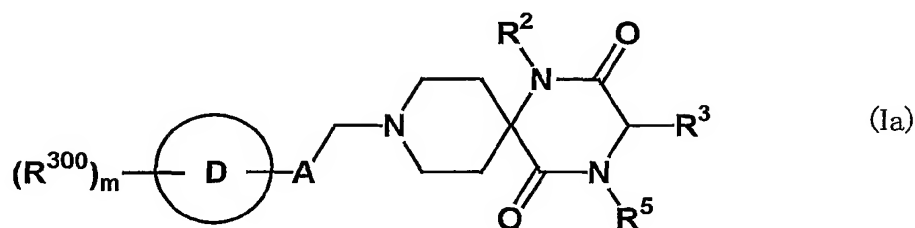
C y c 4の置換基である $R^{144}$ としては、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、フェニルオキシ基が好ましく、より好ましくは、メチル基、フッ素原子、塩素原子、フェニル基、フェニルオキシ基である。

最も好ましい $R^3$ または $R^4$ としては、プロピル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、シクロヘキシルメチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル基、3-(シクロペンチルエチルカルボニル)アミノブチル基、3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル基、3-(フェニルカルボニル)アミノブチル基、3-(フェニルメチルカルボニル)アミノブチル基、3-(フェニルエチルカルボニル)アミノブチル基、3-(フェニルエテニルカルボニル)アミノ

- ブチル基、3-（4-フェニルフェニルカルボニル）アミノブチル基、3-（4-フェニルオキシフェニルアミノカルボニル）アミノブチル基、3-（4-クロロフェニルアミノカルボニル）アミノブチル基、3-（4-フルオロフェニルアミノカルボニル）アミノブチル基、3-（フェニルメチルアミノカルボニル）アミノブチル基、3-（4-トリフルオロメチルスルホニル）アミノブチル基、4-（シクロペンチルエチルカルボニル）アミノブチル基、4-（ベンジルオキシカルボニル）アミノブチル基、4-（フェニルカルボニル）アミノブチル基、4-（フェニルメチルカルボニル）アミノブチル基、4-（フェニルエチルカルボニル）アミノブチル基、4-（フェニルエチニルカルボニル）アミノブチル基、4-（4-フェニルフェニルカルボニル）アミノブチル基、4-（4-フェニルオキシフェニルアミノカルボニル）アミノブチル基、4-（4-クロロフェニルアミノカルボニル）アミノブチル基、4-（4-フルオロフェニルアミノカルボニル）アミノブチル基、4-（フェニルメチルアミノカルボニル）アミノブチル基、4-（4-トリフルオロメチルスルホニル）アミノブチル基が挙げられる。

$R^5$ としては、水素原子またはメチル基が好ましい。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式（Ia）



- （式中、 $R^2$ はC 1～8アルキル基を表わし、 $R^3$ はC 1～8アルキル基またはC 3～7シクロアルキル（C 1～4）アルキル基を表わし、

R<sup>5</sup>は水素原子またはC 1～8 アルキル基を表わし、

Aは単結合またはC 1～10 アルキレン基を表わし、

D環はC 3～10 の単環または二環式（縮合またはスピロ）炭素環または3～10 員の単環または二環式（縮合またはスピロ）複素環を表わし、

5 mは0または1～4 の整数を表わし、

R<sup>300</sup>はC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。）で示される化合物が挙げられる。

D環が表わすC 3～10 の炭素環としては、C 3～10 の単環式または二環式炭素環が好ましく、より好ましくは、C 3～7 の単環式炭素環、または

10 C 8～10 の二環式炭素環である。

また、D環が表わす3～10 員の複素環としては、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含む、3～10 員の単環式または二環式複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものが好ましい。より好ましくは、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子  
15 および／または1 個の硫黄原子を含む、5～7 員の単環式アリール、8～10 員の二環式複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものである。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよ

20 び分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、  
25 すべて本発明に含まれる。

[塩]

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩等が挙げられる。

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換することができる。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換することができる。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表わす。

R<sup>0</sup>基は、C 1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC 1～8ア

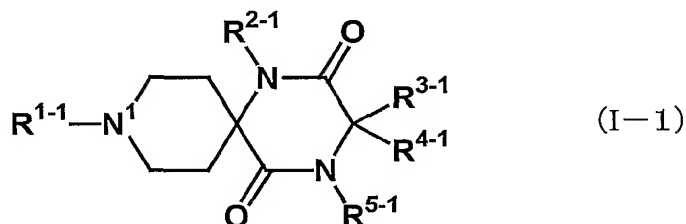
ルキル基を表わす。

一般式 (I) で示される化合物のN-オキシドとは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

[本発明化合物の製造方法]

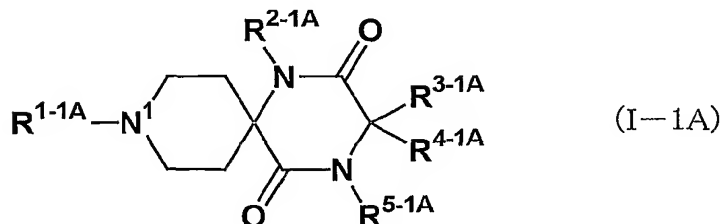
- 5 一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、窒素原子が四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1)



- 10 (式中、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ と同じ意味を表わし、 $N^1$ は、窒素原子を表わす。ただし、いずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとする。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

- 15 一般式 (I-1) のうち、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ 基のいずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさない化合物、すなわち、一般式 (I-1A)



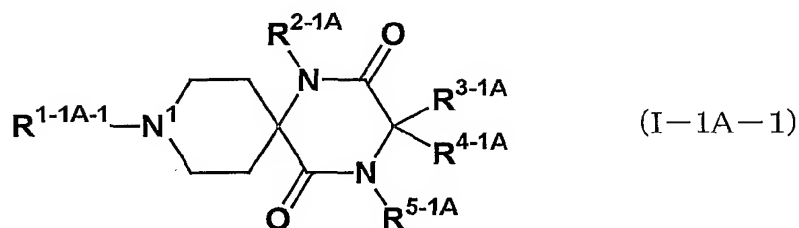
(式中、 $R^{1-1A}$ 、 $R^{2-1A}$ 、 $R^{3-1A}$ 、 $R^{4-1A}$ 、 $R^{5-1A}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、いずれもカルボキシル基、

水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

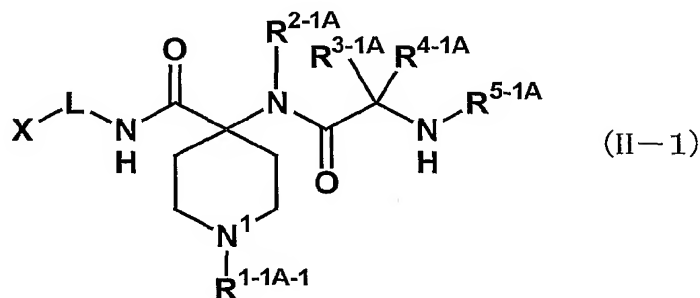
一般式 (I-1A) のうち、 $R^1$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち、

5 (I-1A-1)



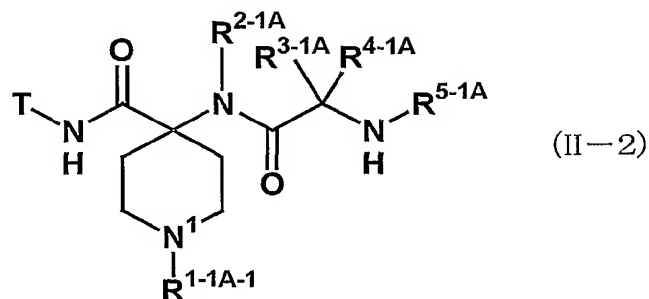
(式中、 $R^{1-1A-1}$  は、 $R^{1-1A}$  と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{1-1A-1}$  は水素原子を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (II-1)



10

(式中、 $X-L-NH-$  は、末端アミノ基ポリスチレン樹脂の末端を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物または一般式 (II-2)



(式中、Tは、C 1～8アルキル基、C 3～8の単環式炭素環、またはC 3～8の単環式炭素環によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。)

で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

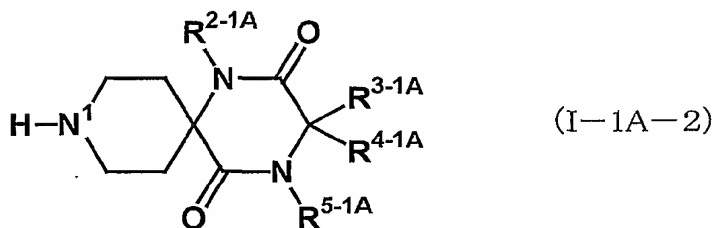
- 5 この一般式(II-1)の環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒(トルエン等)中、酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等)を用いて、60～120℃に加熱することにより行なわれる。この反応は、ポリスチレン樹脂の切断と同時に環化される反応である。

また必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非

- 10 毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

この一般式(II-2)の環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロエタン、トルエン等)中、三級アミン(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)を用いて、60～120℃に加熱することにより行なわれる。この反応は、T基の切断と同時に環化される反応である。

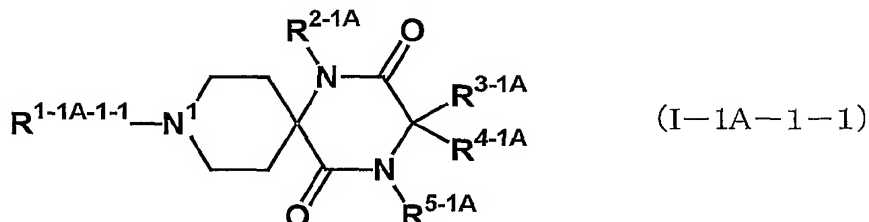
- 15 一般式(I-1A)のうち、R<sup>1</sup>が水素原子を表わす化合物、すなわち(I-1A-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)



で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1A-1}$  基がアミノ保護基を表わす化合物、すなわち (I-1A-1-1)



- 5 (式中、 $R^{1-1A-1-1}$  は、アミノ保護基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミノ基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 10 アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

- アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載された  
15 ものが用いられる。

このアミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- 20 (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応 (例えば、トリフルオロアセチル

基)は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいは  
5 その水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

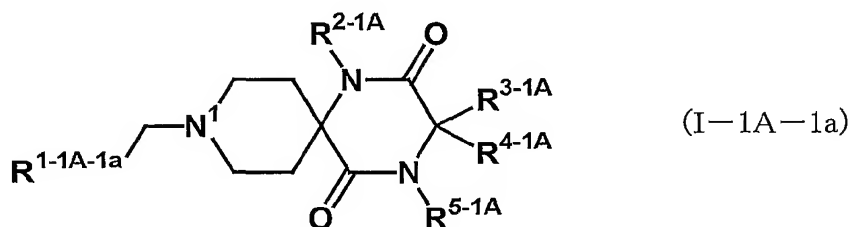
(2) 酸条件下での脱保護反応(例えば、*t*-ブトキシカルボニル基)は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応(例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基)は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0  
15 ～200℃の温度で行なわれる。

(4) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等)中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、ジメドン等)および/または有機酸(酢酸等)の存在下、  
25 金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)錯体等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、一般式 (I-1A-1) で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物を用いて、以下の (a) ~ (g) に示した方法によっても製造することができる。

- (a) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1A-1}$  が、C 1 ~ 18 アルキル基、C 2 ~ 18 アルケニル基、C 2 ~ 18 アルキニル基または種々の置換基によって置換された C 1 ~ 18 アルキル基、C 2 ~ 18 アルケニル基、C 2 ~ 18 アルキニル基を表わし、かつ  $R^{1A-1}$  が  $N^1$  原子と結合する場合 -CH<sub>2</sub>- を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-1A-1a)



- (式中、 $R^{1-1A-1a}$  は、C 1 ~ 17 アルキル基、C 2 ~ 17 アルケニル基、C 2 ~ 17 アルキニル基、または任意に選ばれた 1 ~ 5 個の (a) ハロゲン原子、(b) -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(c) -COOR<sup>9</sup>、(d) -OR<sup>14</sup>、(e) -SR<sup>15</sup>、(f) -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、(g) -NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、(h) -SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、(i) -OCOR<sup>22</sup>、(j) -NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、(k) -NR<sup>25</sup>COOR<sup>26</sup>、(l) -NR<sup>27</sup>CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>、  
 (m) Cyc 1、(n) ケト基、(o) -N(SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>)<sub>2</sub> によって置換された C 1 ~ 17 アルキル基、C 2 ~ 17 アルケニル基または C 2 ~ 17 アルキニル基を表わす。ただし、 $R^{1-1A-1a}$  は、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)
- で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (III)



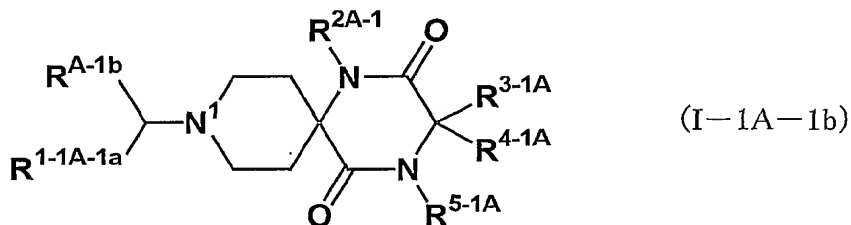
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

- この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

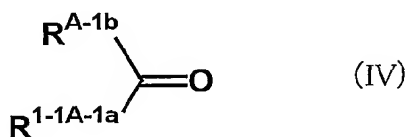
また、この還元的アミノ化反応は、R<sup>1</sup>基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物においても行なうことができる。

- (b) 一般式 (I-1A-1) のうち、R<sup>1A-1</sup>が、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基を表わし、かつR<sup>1A-1</sup>がN<sup>1</sup>原子と結合する場合—CHR<sup>A-1b</sup>—（基中、R<sup>A-1b</sup>は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基を表わす。）を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-1A-1b)



(式中、R<sup>A-1b</sup>は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (IV)

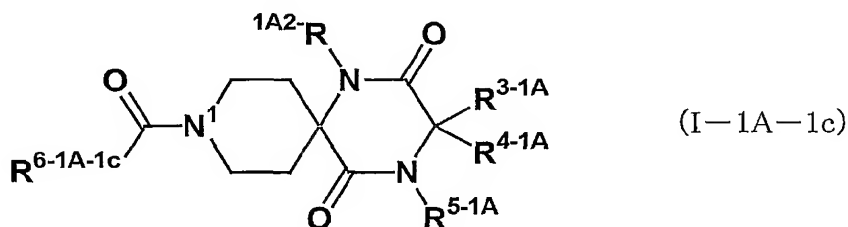


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

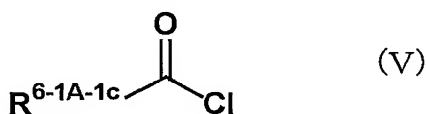
この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、ルイス酸（四塩化チタン等）を用いて、0～40℃で反応させ、さらに、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

10 (c) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1A-1}$ が、 $COR^6$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1c)



(式中、 $R^{6-1A-1c}$ は、 $R^6$ と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{6-1A-1c}$ は、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、かついずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (V)

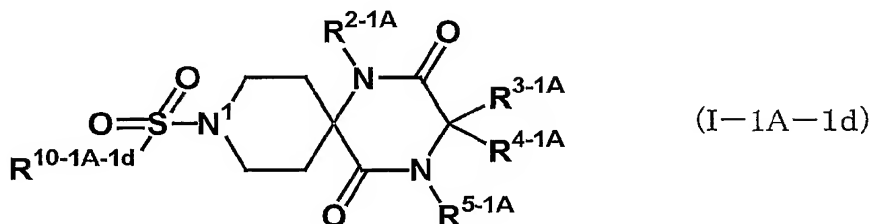


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

20 で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

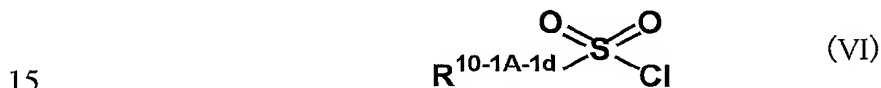
このアミド化反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、三級アミン（イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）もしくはアルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(d) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1-1A-1}$ が、 $SO_2R^{10}$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1d)



(式中、 $R^{10-1A-1d}$ は、 $R^{10}$ と同じ意味を表わす。ただし、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、かついずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (VI)



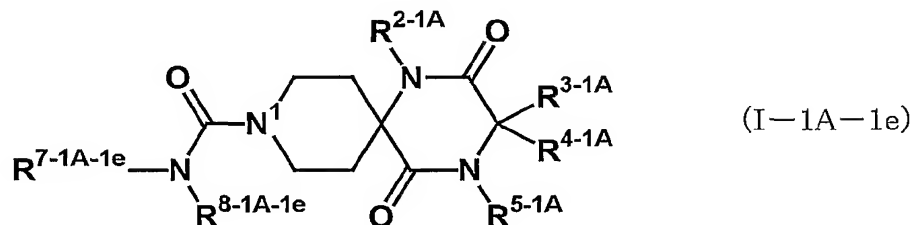
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことにより製造することができる。

このスルホンアミド化反応は公知であり、不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、三級アミン（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチル

アミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

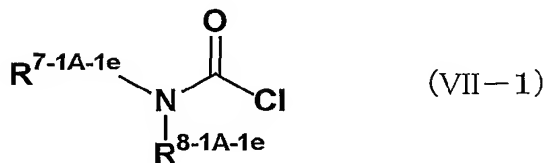
(e) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1A-1}$ が、 $CONR^7R^8$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1e)



(式中、 $R^{7-1A-1e}$ および $R^{8-1A-1e}$ は、 $R^7$ および $R^8$ と同じ意味を表わす。ただし、いずれもカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、かついずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

10

で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (VII-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

15 で示される化合物、または一般式 (VII-2)



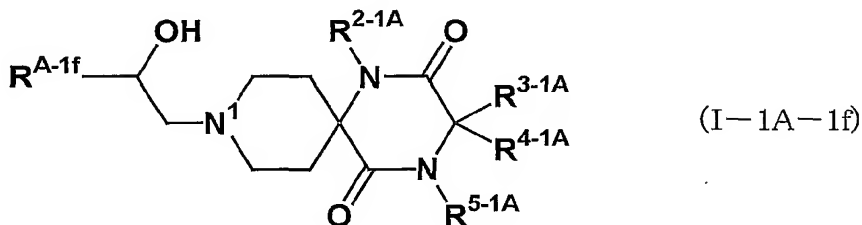
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この一般式 (VII-1) との反応は公知であり、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、三級アミン (イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

この一般式 (VII-2) との反応は公知であり、不活性有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

10 (f) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1-1A-1}$ が、 $-CH_2-CH(OH)-R^{A-1f}$  ( $R^{A-1f}$ は、C1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基を表わす。) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1f)



15

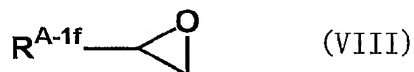
(式中、 $R^{A-1f}$ は、C1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基または任意に選ばれた1~4個の(a)ハロゲン原子、(b) $-CONR^7R^8$ 、(c) $-COOR^9$ 、(d) $-OR^{14}$ 、(e) $-SR^{15}$ 、(f) $-NR^{16}R^{17}$ 、(g) $-NR^{18}COR^{19}$ 、(h) $-SO_2NR^{20}R^{21}$ 、(i) $-OCOR^{22}$ 、(j) $-NR^{23}SO_2R^{24}$ 、(k) $-NR^{25}COOR^{26}$ 、(l) $-NR^{27}CONR^{28}R^{29}$ 、(m) Cyc1、(n)ケト基、(o) $-N(SO_2R^{24})_2$ によって置換されたことによって置換されたC1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アル

20



キニル基を表わし、かついずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (VIII)



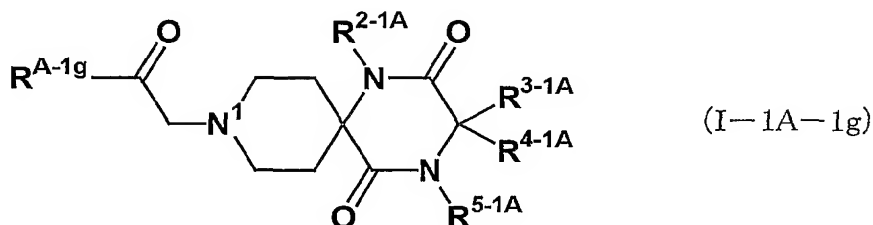
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は公知であり、有機溶媒 (メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、三級アミン (トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等) の存在下または非存在下で、40 ~

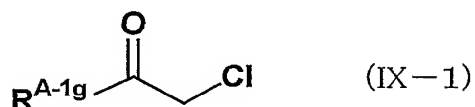
10 100℃で反応させることにより行なわれる。

(g) 一般式 (I-1A-1) のうち、R<sup>1-1A-1</sup>が、-CH<sub>2</sub>-C(=O)-R<sup>A-1g</sup> (R<sup>A-1g</sup>は、R<sup>A-1f</sup>と同じ意味を表わす。) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1g)



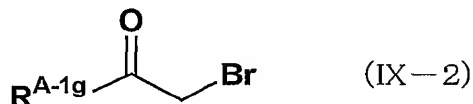
15 (式中、R<sup>A-1g</sup>は、R<sup>A-1f</sup>と同じ意味を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-1A-2) で示される化合物と一般式 (IX-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、または一般式 (IX-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

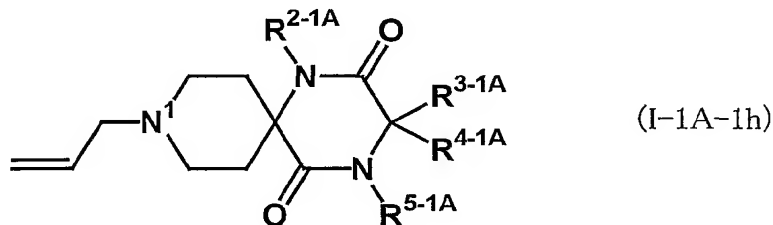
5 で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

これらの反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、三級アミン（イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、0～4

10 0℃で反応させることにより行なわれる。

また、一般式 (I-1A-1) で示される化合物は、以下の (h) に示した方法によっても製造することができる。

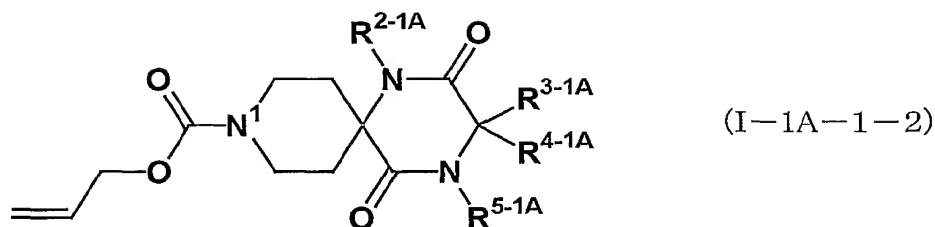
(h) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $\text{R}^{1-1\text{A}-1}$  が、2-プロペニル基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1h)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-1A-1) のうち、 $\text{R}^{1-1\text{A}-1}$  基が 2-プロペニルオキシカルボニル基 ( $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) を表わす化合物、すなわち (I-1A-1-2)



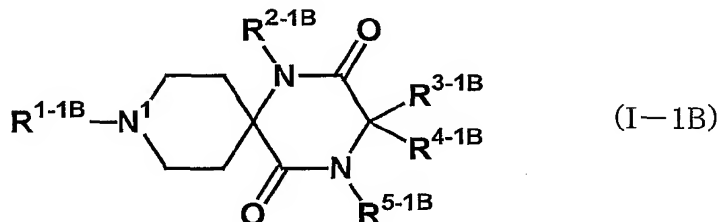
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を金属錯体を用いる反応に付すことにより製造することができる。

- 5 この金属錯体を用いる反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、酢酸等）中、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）錯体等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式（I-1）のうち、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>基の少なくとも1つの基がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表

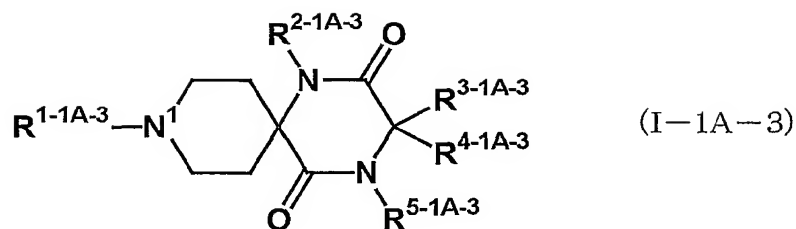
- 10 わす化合物、すなわち、一般式（I-1B）



(式中、R<sup>1-1B</sup>、R<sup>2-1B</sup>、R<sup>3-1B</sup>、R<sup>4-1B</sup>、R<sup>5-1B</sup>は、R<sup>1-1</sup>、R<sup>2-1</sup>、R<sup>3-1</sup>、R<sup>4-1</sup>、R<sup>5-1</sup>と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わし、他の記

15 号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式（I-1A）のうち、R<sup>1-1</sup>、R<sup>2-1</sup>、R<sup>3-1</sup>、R<sup>4-1</sup>、R<sup>5-1</sup>の少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式（I-1A-3）



(式中、 $R^{1-1A-3}$ 、 $R^{2-1A-3}$ 、 $R^{3-1A-3}$ 、 $R^{4-1A-3}$ 、 $R^{5-1A-3}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基または

5 チオール基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、アリル基が挙げられる。

10 水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、

15 9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、アセトアミドメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されな

20 い。例えば、T. W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

アミノ基の保護基の脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。

カルボキシル基、水酸基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく

知られており、例えば、

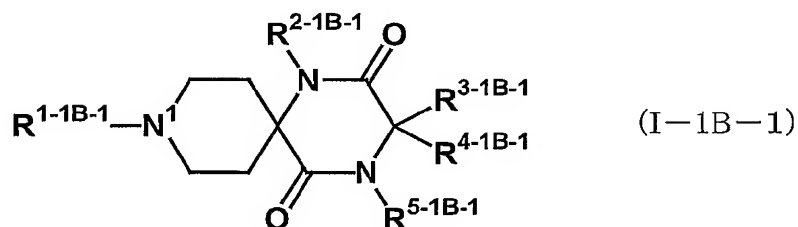
- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- 5 (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法のうち、(1)、(2)、(3)、(5)は、前記したアミノ基の保護基の脱保護反応と同様の方法によって行なわれる。

(4) を具体的に説明すると、シリル基の脱保護反応は、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

さらに、一般式（I-1A-1）で示される化合物は、一般式（I-1B-1）



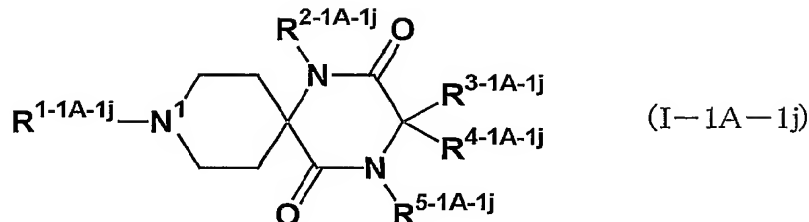
15

（式中、 $R^{1-1B-1}$ 、 $R^{2-1B-1}$ 、 $R^{3-1B-1}$ 、 $R^{4-1B-1}$ 、 $R^{5-1B-1}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基がアミノ基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

20 で示される化合物を用いて、以下の（j）～（m）に示した方法によっても製造することができる。

（j）一般式（I-1A-1）のうち、 $R^{1-1A-1}$ 、 $R^{2-1A}$ 、 $R^{3-1A}$ 、 $R^{4-1A}$ 、 $R$

$5-1A$  の少なくとも 1 つの基がアミド基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1j)

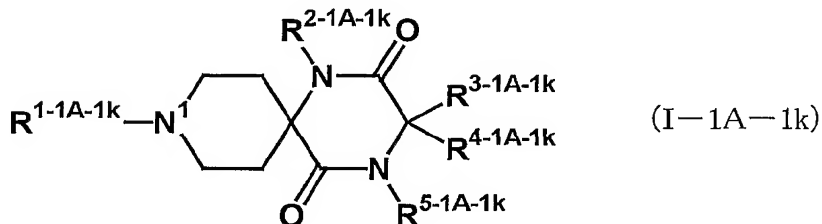


(式中、 $R^{1-1A-1j}$ 、 $R^{2-1A-1j}$ 、 $R^{3-1A-1j}$ 、 $R^{4-1A-1j}$ 、 $R^{5-1A-1j}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも 1 つの基がアミド基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-1B-1) で示される化合物をアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

10 このアミド化反応は、前記した方法によって行うことができる。

(k) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1-1A-1}$ 、 $R^{2-1A}$ 、 $R^{3-1A}$ 、 $R^{4-1A}$ 、 $R^{5-1A}$  の少なくとも 1 つの基がスルホンアミド基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1A-1k)



15 (式中、 $R^{1-1A-1k}$ 、 $R^{2-1A-1k}$ 、 $R^{3-1A-1k}$ 、 $R^{4-1A-1k}$ 、 $R^{5-1A-1k}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも 1 つの基がスルホンアミド基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

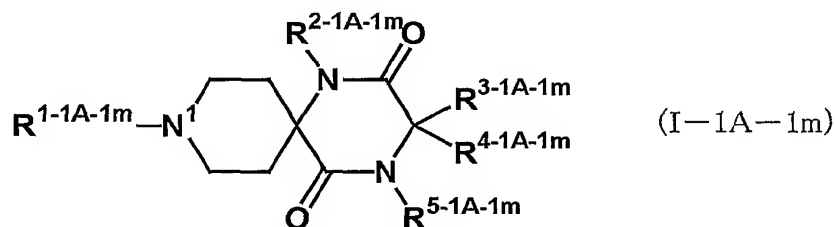
で示される化合物は、一般式 (I-1B-1) で示される化合物をスルホンア

ミド化反応に付すことにより、製造することができる。

このスルホンアミド化反応は、前記した方法によって、行うことができる。

(m) 一般式 (I-1A-1) のうち、 $R^{1-1A-1}$ 、 $R^{2-1A}$ 、 $R^{3-1A}$ 、 $R^{4-1A}$ 、 $R^{5-1A}$  の少なくとも 1 つの基がウレア基を含有する基を表わす化合物、すなわ

5 ち一般式 (I-1A-1m)



(式中、 $R^{1-1A-1m}$ 、 $R^{2-1A-1m}$ 、 $R^{3-1A-1m}$ 、 $R^{4-1A-1m}$ 、 $R^{5-1A-1m}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも 1 つの基がウレア基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

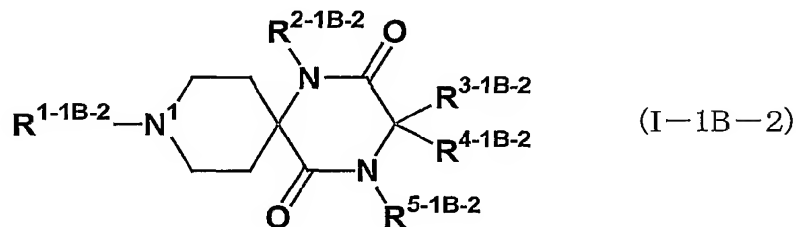
10

で示される化合物は、一般式 (I-1B-1) で示される化合物をウレア化反応に付すことにより製造することができる。

このウレア化反応は、前記した方法によって、行うことができる。

一般式 (I-1) のうち、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ 基の少なくとも 1 つの基が水酸基を含有する基を表わすか、および／または $R^1$ がカルボキシ基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1B-2)

15

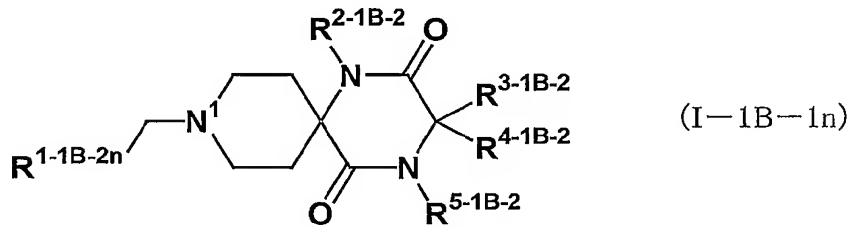


(式中、 $R^{1-1B-2}$ 、 $R^{2-1B-2}$ 、 $R^{3-1B-2}$ 、 $R^{4-1B-2}$ 、 $R^{5-1B-2}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{1-1B-2}$ 、 $R^{2-1B-2}$

$-2$ 、 $R^{3-1B-2}$ 、 $R^{4-1B-2}$ 、 $R^{5-1B-2}$ 基のうち少なくとも1つの基が水酸基を含有する基を表わすか、および／または $R^{1B-2}$ がカルボキシ基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、以下の(n)の方法によっても製造することができる。

- 5 (n) 一般式(I-1B-2)のうち、 $R^{1-1B-2}$ が、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基を表わし、かつ $R^{1-1B-2}$ が $N^1$ 原子と結合する場合 $-CH_2-$ を介して結合する化合物、すなわち一般式(I-1B-1n)

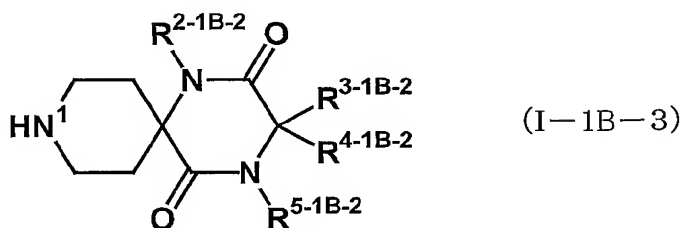


10

- (式中、 $R^{1-1B-2n}$ は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基または任意に選ばれた1～5個の(a)ハロゲン原子、(b) $-CONR^7R^8$ 、(c) $-COOR^9$ 、(d) $-OR^{14}$ 、(e) $-SR^{15}$ 、(f) $-NR^{16}R^{17}$ 、(g) $-NR^{18}COR^{19}$ 、(h) $-SO_2NR^{20}R^{21}$ 、(i) $-OCOR^{22}$ 、(j) $-NR^{23}SO_2R^{24}$ 、(k) $-NR^{25}COOR^{26}$ 、(l) $-NR^{27}CONR^{28}R^{29}$ 、(m)Cyc1、(n)ケト基、(o) $-N(SO_2R^{24})_2$ によって置換されたC1～17アルキル基、C2～17アルケニル基またはC2～17アルキニル基を表わす。ただし、 $R^{1-1B-2n}$ 、 $R^{2-1B-2}$ 、 $R^{3-1B-2}$ 、 $R^{4-1B-2}$ 、 $R^{5-1B-2}$ 基のうち
- 15
- 20  $R^{2n}$ がカルボキシ基を含有する基を表わし、かついずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)



で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-1B) のうち、 $R^1$  が水素原子を表わし、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、 $R^{5-1}$  のうち少なくとも 1 つの基が水酸基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1B-3)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (X)



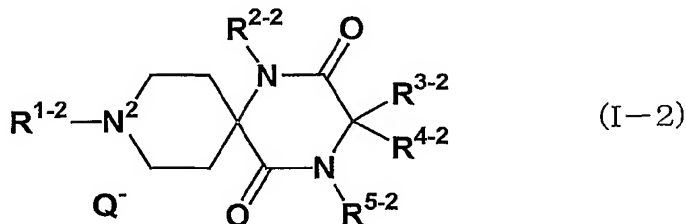
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10   で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

この還元的アミノ化反応は、前記した方法によって行なわれる。

また、この還元的アミノ化反応は、 $R^1$ 基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物においても行うことができる。

15 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも 1 つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2)



(式中、 $R^{1-2}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $R^{3-2}$ 、 $R^{4-2}$ 、 $R^{5-2}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ と同じ意味を表わし、 $N^2$ は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わすものとし、 $Q$ は、ハロゲン原子を表わすものとする。)

- 5    示される化合物は、一般式 (I-1) で示される化合物を一般式 (XI)

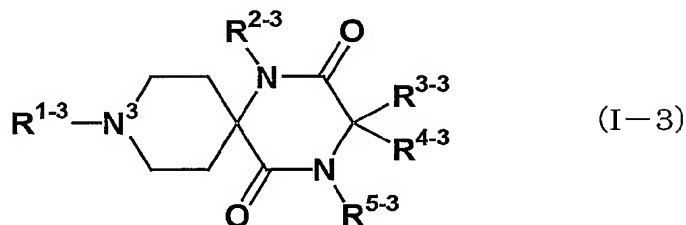


(式中、 $R^0$ は、C 1～8アルキル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、 $Q$ は、ハロゲン原子を表わす。)

示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 10    この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式 (I-3)



- 15    (式中、 $R^{1-3}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{3-3}$ 、 $R^{4-3}$ 、 $R^{5-3}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ と同じ意味を表わし、 $N^3$ は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わすものとする。)

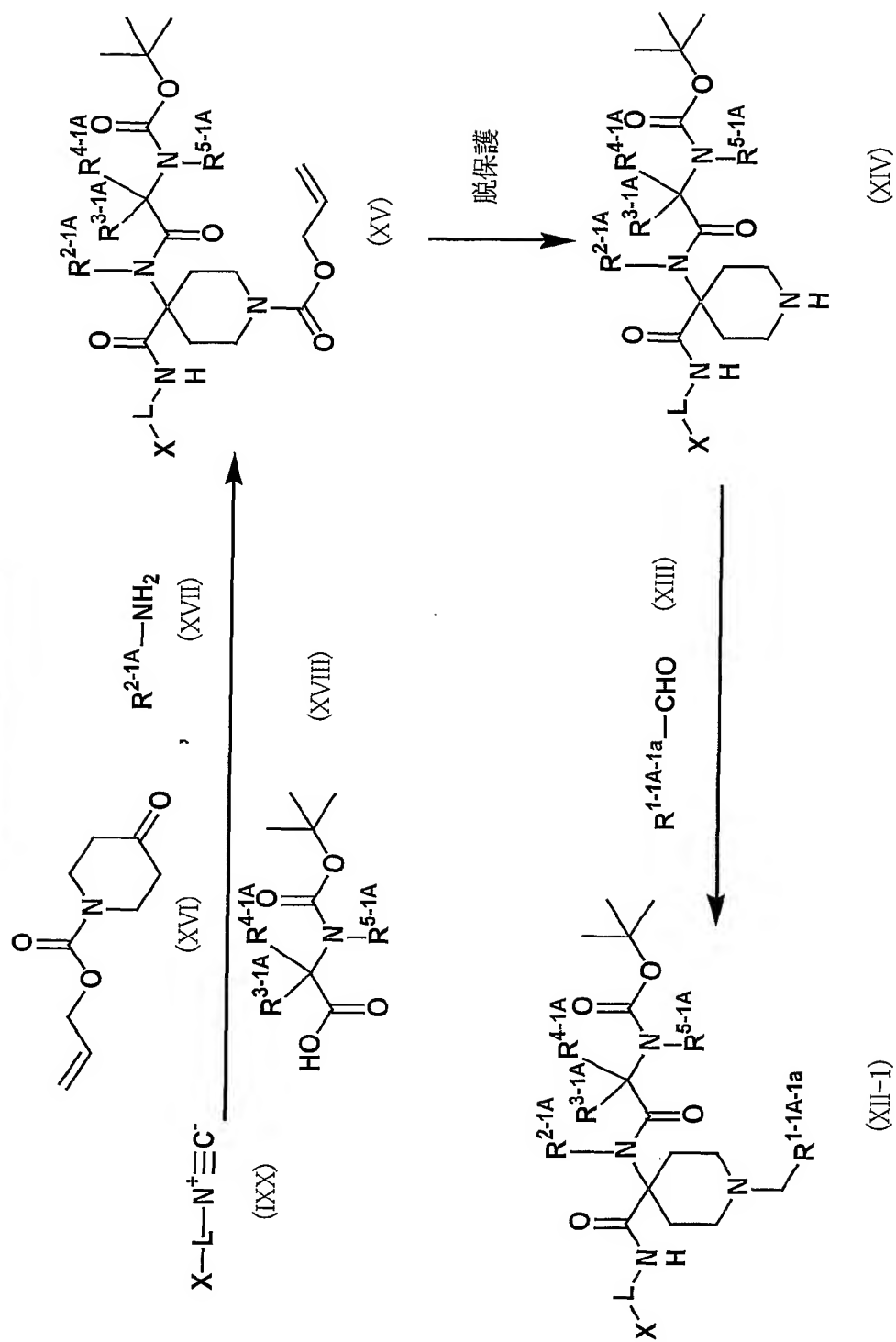
示される化合物は、一般式 (I-1) で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

- 20    この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰

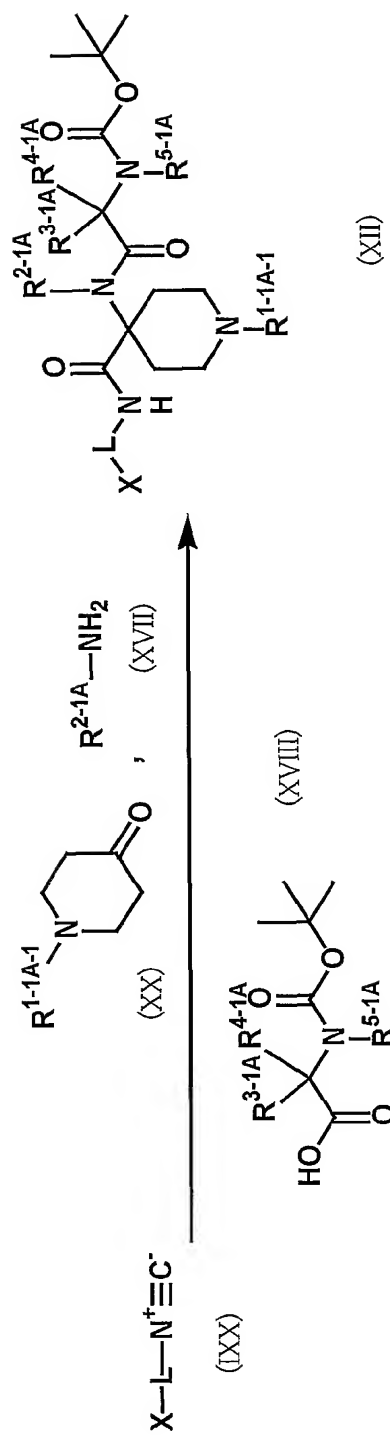
- の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソソ（商品名、以下、オキシソソと略記する；ポタシウムパーオキシモノスルフェート）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60℃の温度で反応
- 5 させることにより行なわれる。

一般式（II-1）で示される化合物は、次に示す反応工程式1～3によって製造することができる。

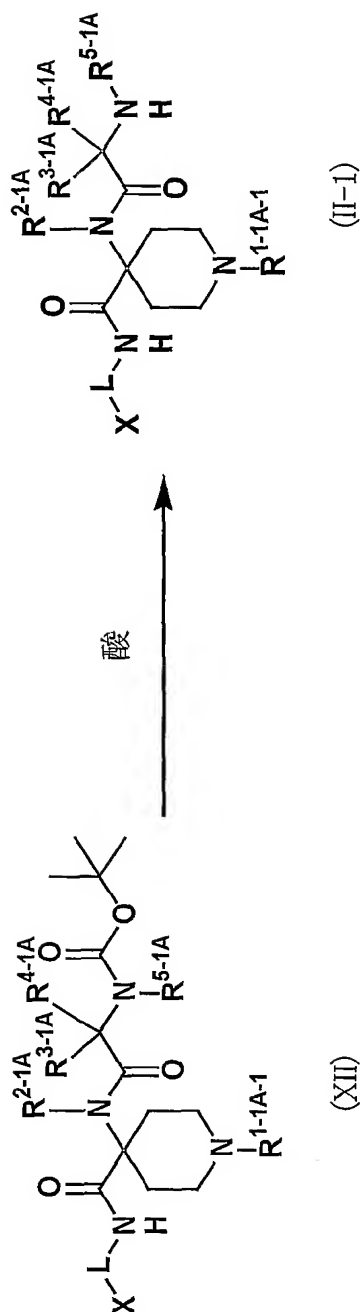
## 反応工程式 (1)



反应工程式 (2)



反応工程式 (3)

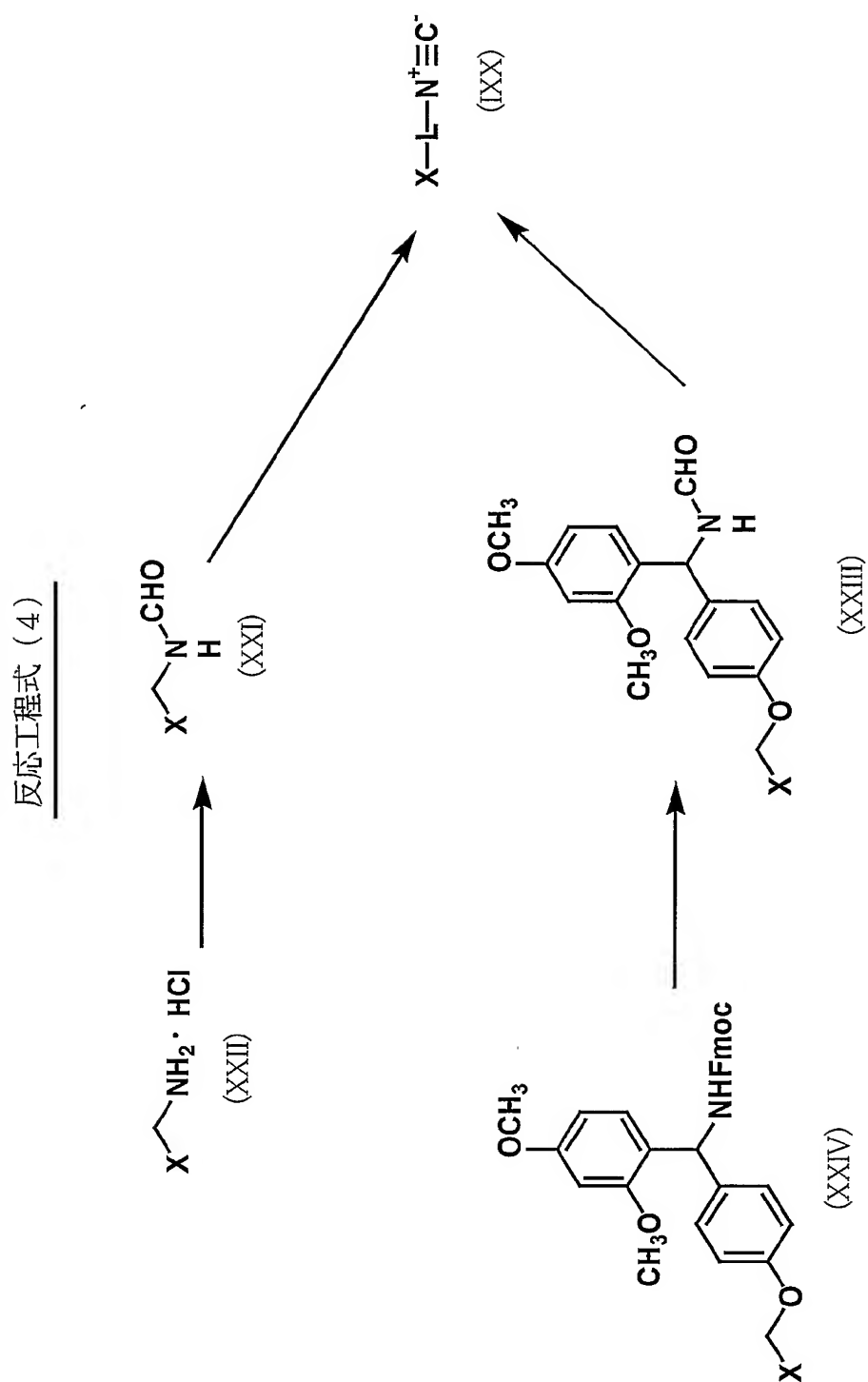


反応工程式中、Xはポリスチレン樹脂を表わし、Lは二価基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

Lが表わす二価基は、用いる樹脂によって異なるが、例えば、メチレン基、  
 5 R i n k 基が挙げられる。R i n k 基とは、4- (2, 4-ジメトキシベン  
 ジル) フェノキシメチル基を意味する。

本発明において、末端アミノ基ポリスチレン樹脂としては、例えば、アミノメチルポリスチレン樹脂、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ-R i n k樹脂等が使用される。

次の反応工程式4に示すように、アミノメチルポリスチレン樹脂、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ-R i n k樹脂を用いて、一般式  
5 (XVI) で示される樹脂を製造することができる。



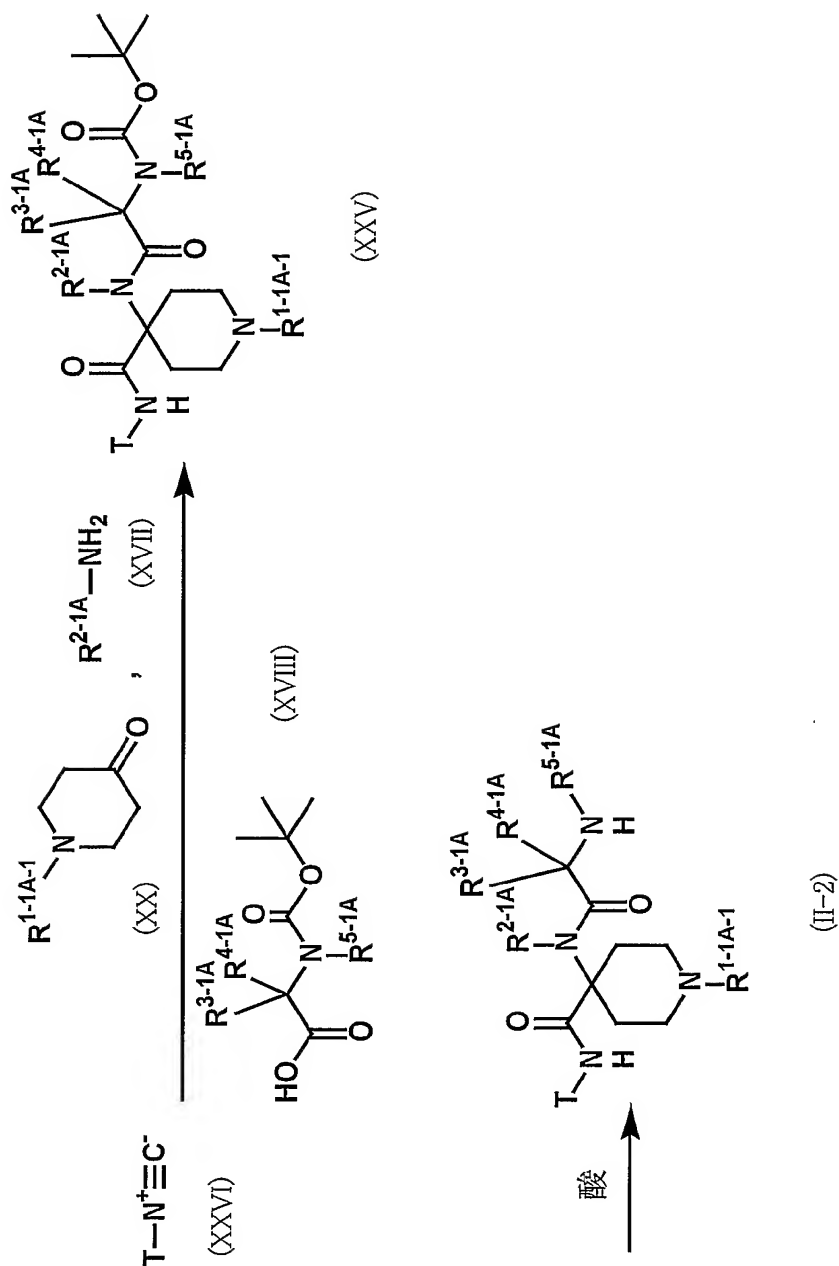
本発明中の、ポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の精製手段、例えば、溶媒（ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メ



- タノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエン等）で、複数回洗淨することにより精製することができる。また、最終反応の生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィー、または洗淨、再結晶等の方法により精製することができる。
- 5

また、一般式（II-2）で示される化合物は、次に示す反応工程式5によって製造することができる。

反応工程式 (5)



本発明における出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

[毒性]

- 5 本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

## 産業上の利用可能性

### [医薬品への適用]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式（I）で示される本発明化合物は、H I V感染の予防および／または治療剤またはその感染によって引き起こされるA I D Sの予防および／または治療に有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 m g から 1000m g の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1 m g から 1 0 0 m g の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持  
15 続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用  
20 液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は  
25 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポ

リビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、  
5 ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、  
10 シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含むしていてもよい。

15 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および  
20 それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無  
25 菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性

物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膈内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。ス  
5 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明の一般式 (I) で表わされる化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩は、他の少なくとも1種類の  
10 H I V感染の予防および／または治療剤（特に、A I D Sの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、H I V感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投  
15 与することができる。

本発明の一般式 (I) で表わされる化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩は、他のH I V感染の予防および／または治療剤（特に、A I D Sの予防および／または治療剤）に対し  
20 て耐性を獲得したH I V-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のH I V感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったH I V感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているH I V-1株が耐性を獲得したH I V感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

本発明は一般式 (I) で表わされる化合物、それらの四級アンモニウム塩、  
25 それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩とH I V感染を阻害しない薬物を組み合わせて、単剤よりもH I V感染の予防および／または治療効果の

増強されたものを含む。

- 本発明の一般式 (I) で表わされる化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および/または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、
- 5    プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR 2拮抗剤、CCR 3拮抗剤、CCR 4拮抗剤、CCR 5拮抗剤、CXCR 4拮抗剤等）、フュージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

- 逆転写酵素阻害剤として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤の
- 10    ジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォビル）等、(2) 非核酸系逆
- 15    転写酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミュン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サスティバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

- プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビ
- 20    ラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンプリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、ティプラナビル等が挙げられる。

- ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセ
- 25    プターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP

-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、  
5 Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

CCR2拮抗剤としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、  
WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199  
10 号、WO00/69432号、WO00/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., **10**, 1803  
(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

CCR3拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、WO99/55324号、  
WO99/55330号、WO00/04003号、WO00/27800号、WO00/27835号、WO00/27843  
号、WO00/29377号、WO00/31032号、WO00/31033号、WO00/34278号、  
15 WO00/35449号、WO00/35451号、WO00/35452号、WO00/35453号、WO00/35454  
号、WO00/35876号、WO00/35877号、WO00/41685号、WO00/51607号、  
WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/53172号、WO00/53600  
号、WO00/58305号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、  
WO00/59503号、WO00/62814号、WO00/73327号またはWO01/09088号に記  
20 載された化合物等が挙げられる。

CCR5拮抗剤としては、具体的には、WO99/17773号、WO99/32100号、  
WO00/06085号、WO00/06146号、WO00/10965号、WO00/06153号、WO00/21916  
号、WO00/37455号、EP1013276号、WO00/38680号、WO00/39125号、WO00/40239  
号、WO00/42045号、WO00/53175号、WO00/42852号、WO00/66551号、  
25 WO00/66558号、WO00/66559号、WO00/66141号、WO00/68203号、JP2000309598  
号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、

WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、WO99/38514 号または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物等が挙げられる。

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120 または WO00/66112 号に記載された化合物等が挙げられる。

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249 等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1 回 200mg、1 日 3 回；

300mg 錠剤、1 回 300mg、1 日 2 回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1 回 125～200mg、1 日 2 回；

15 ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1 回 0.75mg、1 日 3 回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1 回 30～40mg、1 日 2 回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1 回 150mg、1 日 2 回；

アバカビル：300mg 錠剤、1 回 300mg、1 日 2 回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1 回 200mg、14 日間 1 日 1 回、その後 1 日 2 回；

20 デラビルジン：100mg 錠剤、1 回 400mg、1 日 3 回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1 回 600mg、1 日 1 回；

インジナビル：200～400 カプセル、1 回 800mg、1 日 3 回；

リトナビル：100mg カプセル、1 回 600mg、1 日 2 回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1 回 750mg、1 日 3 回；

25 サキナビル：200mg カプセル、1 回 1、200mg、1 日 3 回；

アンプレナビル：50～150mg 錠剤、1 回 1、200mg、1 日 2 回。



発明を実施するための最良の形態

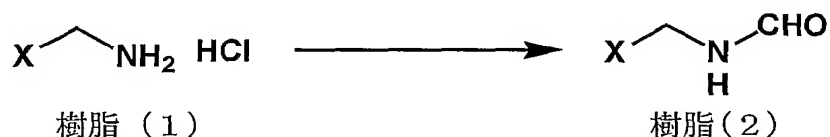
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 5 クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

- 10 R\*とS\*は、絶対位置を表わさず相対位置のみを表わす。

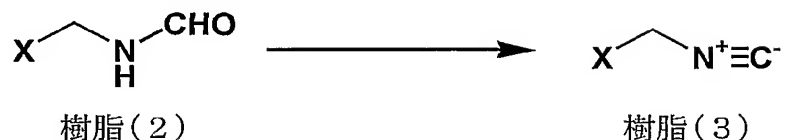
#### 参考例1：樹脂(2)の合成



- アミノメチルポリスチレン樹脂・塩酸塩（樹脂(1)；Xはポリスチレン
- 15 樹脂を表わす。）（30.0g）（1%ジビニルベンゼン共重合体、渡辺化学社製、カタログ番号 A00062）をジメチルホルムアミド（300ml）、10%ジイソプロピルエチルアミン-ジメチルホルムアミド溶液（300ml）およびジメチルホルムアミド（300ml）で順次洗浄し、ジメチルホルムアミド（200ml）に懸濁した。懸濁液に、ギ酸（10.2ml）およびジイソプロピルカルボジイミド（42.3ml）を、氷冷下で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジメチルホルムアミド（250ml×3回）、ジクロロメタン（250ml×4回）、メタノール（250ml×2回）およびジクロロメタン（250ml×4回）で洗浄して、樹脂(2)を得た。

IR (KBr) :  $\nu$  1682 $\text{cm}^{-1}$ 。

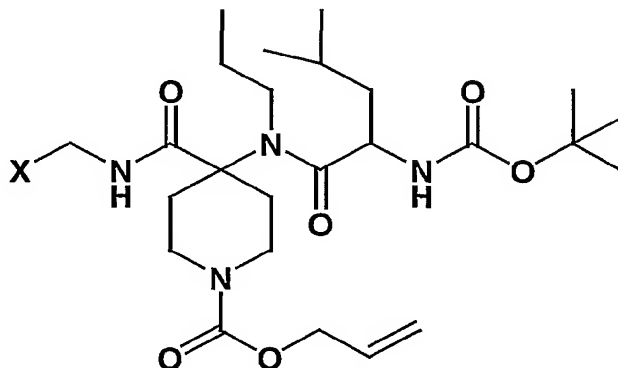
## 参考例 2 : 樹脂 (3) の合成



参考例 1 で得た樹脂 (2) のジクロロメタン (300 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (18.8 ml)、四塩化炭素 (13.0 ml) およびトリフェニルホスフィン (35.4 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応溶液を室温で冷却後、樹脂をろ取した。樹脂を、ジクロロメタン (250 ml × 3 回)、メタノール (250 ml × 1 回) およびジクロロメタン (250 ml × 2 回) で洗浄し、減圧乾燥して、樹脂 (3) (28.2 g) を得た。

10 IR (KBr) :  $\nu$  2147 $\text{cm}^{-1}$ 。

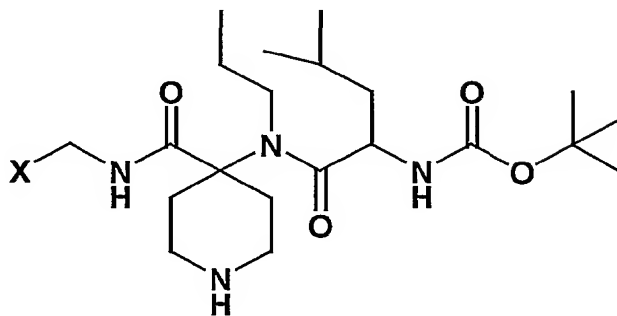
## 参考例 3 : 化合物 (1) の合成



参考例 2 で製造した樹脂 (3) (2.5 g) のテトラヒドロフラン/メタノール (1 : 1 ; 25 ml) の懸濁液に、N-アリルオキシカルボニル-L-ペリドン (2.15 g)、n-プロピルアミン (0.97 ml) および N-(tert-ブチルオキシカルボニル)ロイシン (2.93 g) を加え、65℃で16 時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、樹脂をろ取した。得られた樹脂をテトラヒドロフ

ラン（25m l × 2回）、メタノール（25m l × 2回）およびジクロロメタン（25m l × 2回）で洗浄して、化合物（1）を得た。

#### 参考例4：化合物（2）の合成

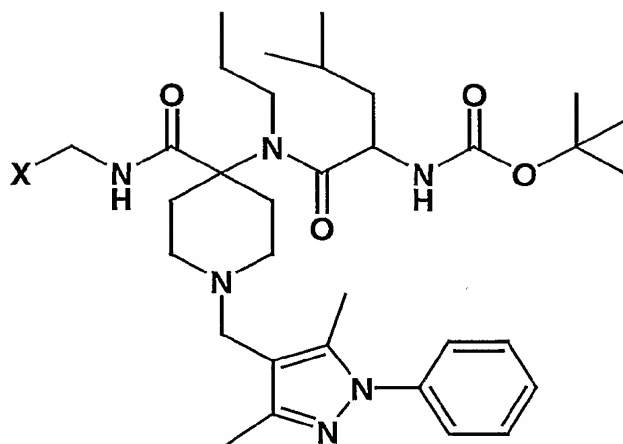


5

参考例3で製造した化合物（1）のジクロロメタン（25m l）懸濁液に、酢酸（0.81m l）、水素化トリブチルスズ（1.90m l）およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）錯体（270mg）を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジクロロメタン（25m l × 3回）、メタノール（25m l × 2回）、ジクロロメタン（25m l × 2回）およびジメチルホルムアミド（25m l × 3回）で洗浄して、化合物（2）を得た。

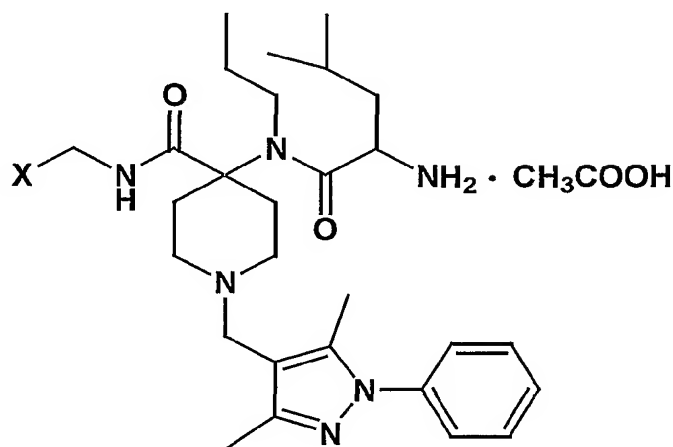
10

#### 参考例5：化合物（3）の合成



参考例 4 で製造した化合物 (2) のジメチルホルムアミド (25 ml) 懸濁液に、3, 5-ジメチルー 1-フェニルー 4-ホルミルピラゾール (1.41 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g) および酢酸 (0.2 ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジメチルホルムアミド (20 ml × 2 回)、ジクロロメタン (20 ml × 2 回)、メタノール (20 ml × 2 回) およびジクロロメタン (20 ml × 4 回) で洗浄して、化合物 (3) を得た。

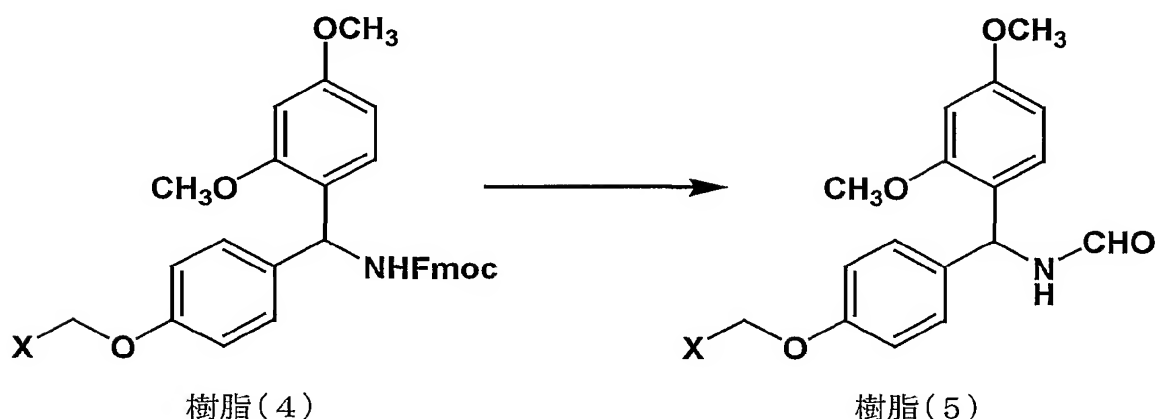
#### 10 参考例 6 : 化合物 (4) の合成



参考例 5 で製造した化合物 (3) を、50%トリフルオロ酢酸-ジクロロ

- メタン（25 ml）溶液に懸濁し、室温で5分間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂を再度50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液（25 ml）に懸濁し、室温で30分間攪拌した。反応溶液からろ取した樹脂を、ジクロロメタン（25 ml × 4回）、トルエン（25 ml × 4回）、1.25M酢酸-トルエン溶液（25 ml × 1回）で洗浄して、化合物（4）を得た。

参考例7：樹脂（5）の合成

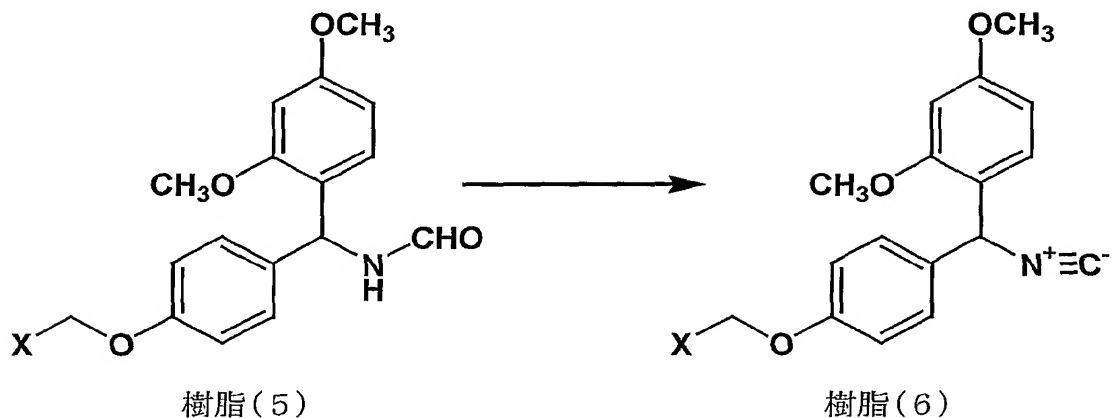


- 10 9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ-Rink樹脂（樹脂（4））（5.0 g）（1%ジビニルベンゼン共重合体、渡辺化学社製、カタログ番号 A00102）をジメチルホルムアミド（50 ml × 3回）、20%ピペリジーン-ジメチルホルムアミド溶液（50 ml × 2回）で洗浄した。洗浄した樹脂を20%ピペリジーン-ジメチルホルムアミド溶液（50 ml）に懸濁し、
- 15 室温で30分間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂をジメチルホルムアミド（50 ml × 5回）で洗浄した。洗浄した樹脂のジメチルホルムアミド（20 ml）懸濁液に、ギ酸エチル（30 ml）を加え、6時間加熱還流した。室温で冷却後、反応溶液をろ過した。ろ取した樹脂をジメチルホルムアミド（50 ml × 2回）、ジクロロメタン（50 ml × 4回）、メタノ

ール（50 ml × 4回）およびジクロロメタン（50 ml × 4回）で洗浄し、減圧乾燥して樹脂（5）（4.34 g）を得た。

I R (KBr) :  $\nu$  1693 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 5 参考例 8 : 樹脂（6）の合成

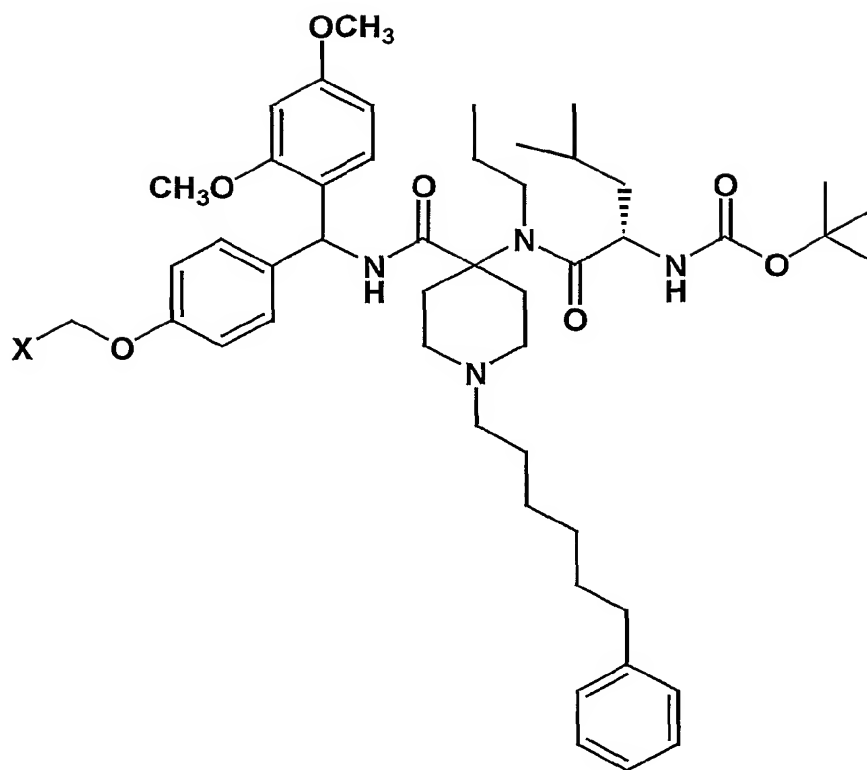


参考例 7 で製造した樹脂（4）（4.0 g）を用いて、参考例 2 と同様の操作をし、樹脂（6）（3.56 g）を得た。

I R (KBr) :  $\nu$  2136 $\text{cm}^{-1}$ 。

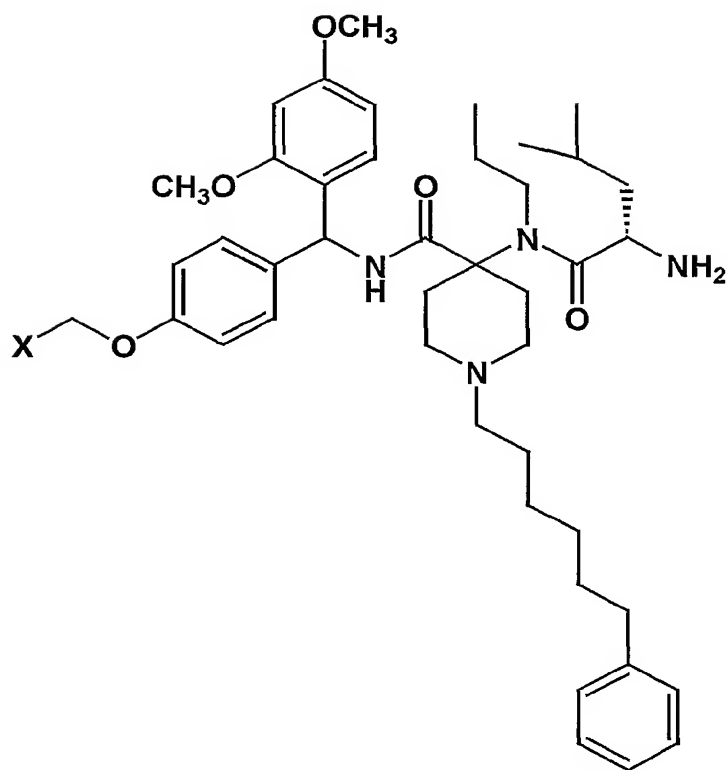
10

#### 参考例 9 : 化合物（5）の合成



参考例 8 で製造した樹脂 (6) (1.0 g)、N-(6-フェニルヘキシル)-4-ピペリドン (0.44 g)、n-プロピルアミン (0.14m l)、およびN-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-ロイシン (0.42 g) を用いて、参考例 3 と  
5 同様の操作をし、化合物 (5) を得た。

#### 参考例 10 : 化合物 (6) の合成



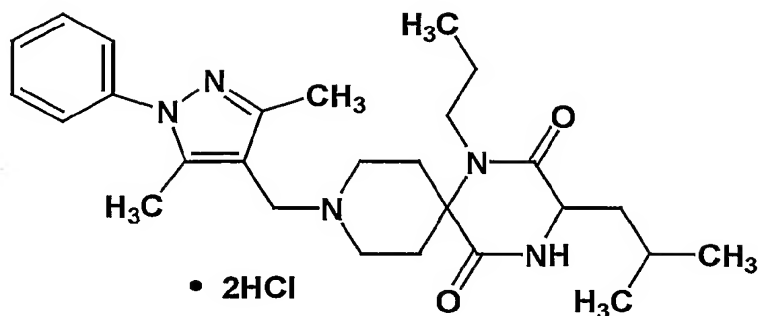
参考例 9 で製造した化合物 (5) の 1.5M 2, 6-エールチジニ-ジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、1M トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル-ジクロロメタン溶液 (4 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応  
 5 溶液をろ過し、得られた樹脂を再度、1.5M 2, 6-エールチジニ-ジクロロメタン溶液 (4 ml) に懸濁し、1M トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル-ジクロロメタン溶液 (4 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジクロロメタン (6 ml × 4 回)、メタノール (6 ml × 4 回)、およびトルエン (6 ml × 5 回) で洗浄し、化合物 (6)  
 10 を得た。

#### 実施例 1

9-((3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イル)メチル)-2, 5-ジオキソ-3-((2-メチル-1-プロピル)-1-プロピル)-1, 4,



## 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



参考例 6 で製造した化合物 (4) を 1.25M 酢酸-トルエン溶液 (25 ml) に懸濁し、90℃で24時間、続いて室温で16時間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂をクロロホルム-メタノール (1:1; 20 ml × 2 回) で洗浄した。ろ液と洗浄液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学社製、FL60D; クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製した。得られた残渣のメタノール溶液を、1N 塩酸で酸性にした後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (703 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム: メタノール = 10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.68-7.50 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 9H) ;

IR (KBr) : ν 3424, 3215, 2960, 2873, 2492, 1671, 1645, 1554, 1501, 1468, 1418, 1370, 1330, 1297, 1243, 1148, 958, 928, 754, 698 cm<sup>-1</sup> ;

MS (MALDI, Pos., α-CHCA) : 488 (M + Na)<sup>+</sup>, 466 (M + H)<sup>+</sup>, 185.

元素分析: 計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl) C : 60.22%, H : 7.67%, N : 13.00%。

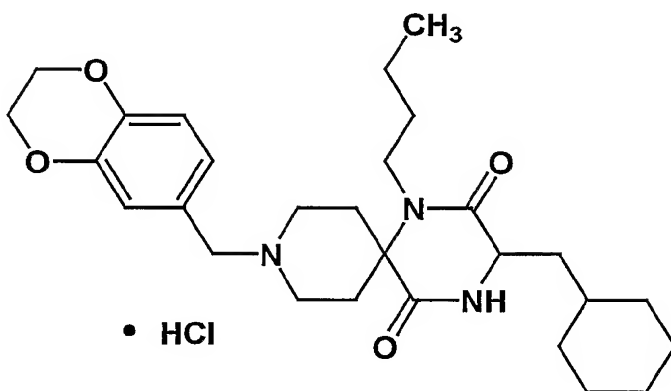
実測値 C : 59.89%, H : 7.67%, N : 12.79%。

実施例 2 (1) ~ 2 (3)

参考例 2 で製造した樹脂 (3) および N-アリルオキシカルボニル-4-  
 ピペリドンを用いて、n-プロピルアミンおよび N-(t-ブチルオキシカル  
 ボニル)ロイシンの代わりにそれぞれ相当する化合物を用いて、参考例 3 →  
 5 参考例 4 と同様の操作をし、さらに、3, 5-ジメチル-1-フェニル-4-  
 ホルミルピラゾールの代わりに相当する化合物を用いて、参考例 5 → 参考  
 例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

- 10 9-(1, 4-ベンゾジオキサソ-6-イルメチル)-1-ブチル-3-シ  
 クロヘキシルメチル-2, 5-ジオキサソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩



- TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;
- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.04 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 4H), 1.10-0.80 (m, 5H) ;
- I R (KBr) :  $\nu$  3436, 2926, 2852, 2511, 1675, 1645, 1591, 1511, 1418, 1374, 1294,  
 20 1261, 1068, 1050, 930, 888cm<sup>-1</sup> ;

MS (MALDI, Pos.,  $\alpha$ -CHCA) : 484 (M+H)<sup>+</sup>, 149.

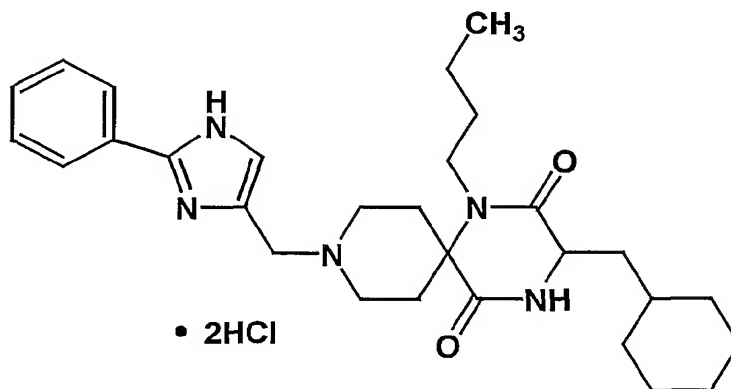
元素分析：計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl) C : 64.66%, H : 8.14%, N : 8.08%。

実測値 C : 64.00%, H : 7.94%, N : 7.90%。

5

## 実施例 2 (2)

1-ブチル-3-シクロヘキシルメチル-2,5-ジオキソ-9-(2-フェニルイミダゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.05-7.94 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 3H), 1.10-0.80 (m, 5H) ;

15

IR (KBr) :  $\nu$  3423, 2927, 2854, 2664, 1672, 1644, 1421, 1373, 1177, 775, 709, 688cm<sup>-1</sup> ;

MS (MALDI, Pos.,  $\alpha$ -CHCA) : 492 (M+H)<sup>+</sup>.

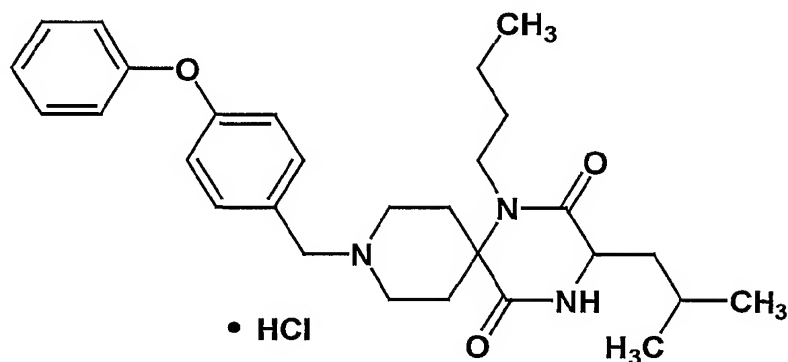
元素分析：計算値 (C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 2.8H<sub>2</sub>O) C : 56.63%, H : 7.96%, N : 11.39%。

20

実測値 C : 56.90%、H : 7.23%、N : 10.78%。

### 実施例 2 (3)

1-ブチル-3-(2-メチル-1-プロピル)-2,5-ジオキソ-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.37 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 9H) ;

IR (KBr) :  $\nu$  3440, 3221, 3066, 2957, 2871, 2559, 1673, 1590, 1509, 1489, 1419, 1371, 1329, 1242, 1172, 873, 693 cm<sup>-1</sup> ;

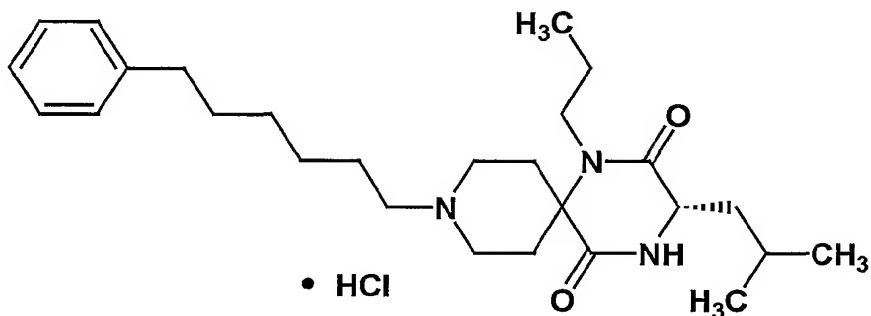
MS (MALDI, Pos.,  $\alpha$ -CHCA) : 478 (M + H)<sup>+</sup>, 183.

元素分析 : 計算値 (C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl) C : 67.75%、H : 7.84%、N : 8.17%。

実測値 C : 67.29%、H : 7.70%、N : 8.06%。

### 20 実施例 2 (4)

(3S)-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(6-フェニルヘキシル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

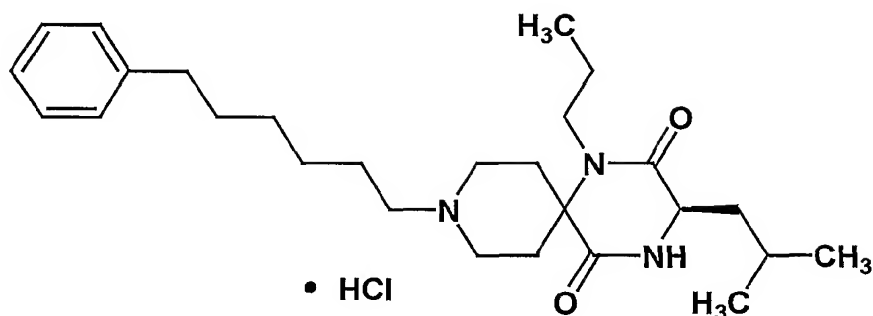


- 5 参考例10で製造した化合物(6)を用いて、実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物(69mg)を得た。
- TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.18 (m, 5H), 4.02 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (dd, J=7.8, 7.2 Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 9H), 1.42 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 9H) ;
- 10 IR (KBr) : ν 3435, 3205, 3082, 3026, 2935, 2870, 2493, 2361, 1674, 1454, 1417, 1370, 1331, 1155, 1071, 1004, 961, 750, 700cm<sup>-1</sup> ;
- MS (FAB, Pos., グリセリン-m-ニトロベンジルアルコール) : 442 (M+H)<sup>+</sup>, 232, 171, 79 (base peak)。
- 15 元素分析: 計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl) C : 67.83%, H : 9.28%, N : 8.79%。
- 実測値 C : 67.56%, H : 9.50%, N : 8.71%。

#### 実施例2 (5)

- 20 (3R)-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(6-フェニルヘキシル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]

ウンデカン・塩酸塩



参考例 8 で製造した樹脂 (6) (1.0 g)、N-(6-フェニルヘキシル)-  
4-ピペリドン (0.44 g)、n-プロピルアミン (0.14 ml) および N-(  
5-tert-ブチルオキシカルボニル)-D-ロイシン (0.42 g) を用いて、参考例 9 →  
参考例 10 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物  
(63 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム: メタノール = 10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.18 (m, 5H), 4.02 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.56  
10 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 7.8, 7.2 Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.17  
(m, 2H), 1.95-1.50 (m, 9H), 1.42 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 9H) ;

IR (KBr): ν 3441, 3204, 3082, 3026, 2935, 2870, 2660, 2499, 2413, 2361, 1674,  
1455, 1417, 1370, 1330, 1267, 1205, 1154, 1070, 1003, 960, 928, 899, 750, 700 cm<sup>-1</sup> ;

15 MS (FAB, Pos., グリセリン-m-ニトロベンジルアルコール) : 442 (M+H)  
<sup>+</sup> (base peak), 294, 232, 202, 171, 79。

元素分析: 計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl) C: 67.83%、H: 9.28%、N:  
8.79%。

実測値 C: 67.52%、H: 9.51%、N: 8.70%。

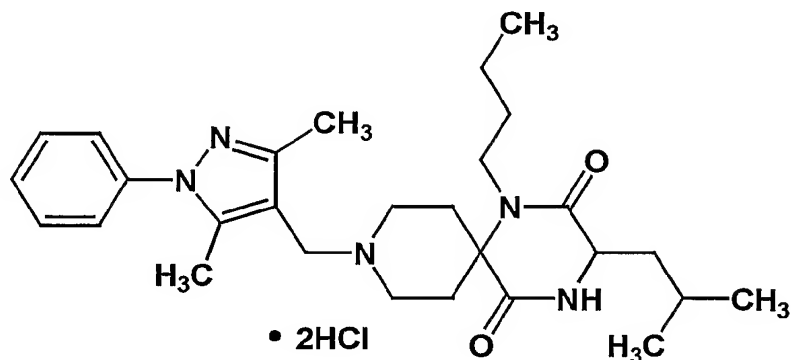
20

実施例 3 (1) ~ 3 (4)

参考例 2 で製造した樹脂 (3) および N-アシルオキシカルボニル-4-  
 ピペリドンを用いて、n-プロピルアミンおよび N-(t-ブチルオキシカル  
 ボニル)ロイシンの代わりにそれぞれ相当する化合物を用いて、参考例 3 →  
 参考例 4 と同様の操作をし、さらに 3, 5-ジメチル-1-フェニル-4-  
 5 ホルミルピラゾールの代わりに、相当する化合物を用いて、参考例 5 → 参考  
 例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

### 実施例 3 (1)

1-ブチル-9-((3, 5-ジメチル-1-フェニル)-4-ピラゾリル)  
 10 メチル)-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチル-1-プロピル)-1, 4,  
 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2 塩酸塩

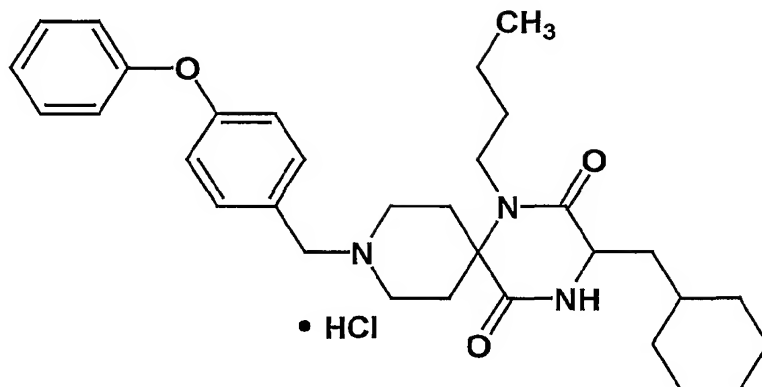


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70-7.48 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H),  
 15 3.83 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H),  
 2.20 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H), 1.05-0.90  
 (m, 6H)。

### 実施例 3 (2)

20 1-ブチル-3-シクロヘキシルメチル-2, 5-ジオキソ-9-(4-ブ

エニルオキシフェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

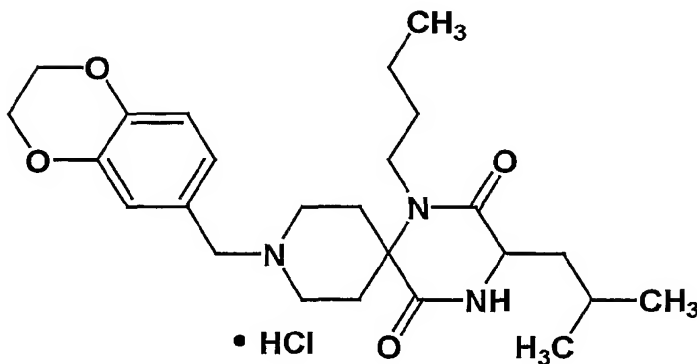


TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74-7.56 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.10-0.80 (m, 5H)。

#### 10 実施例 3 (3)

9-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)-1-ブチル-3-(2-メチル-1-プロピル)-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



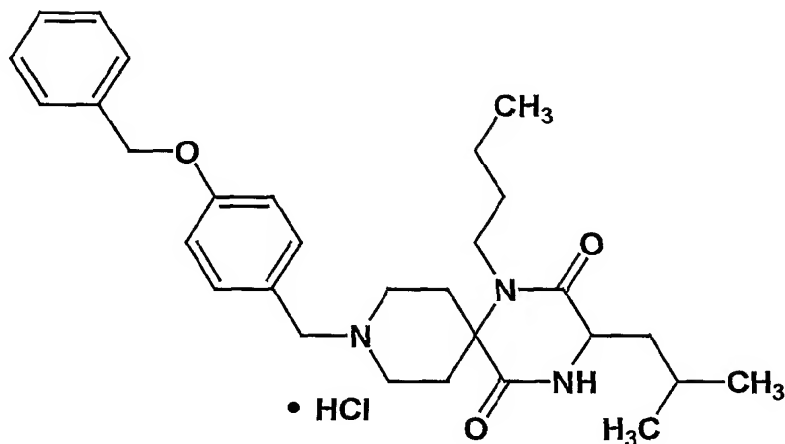


TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.08 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J= 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 3 (4)

9- (4-ベンジルオキシフェニルメチル) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチル-1-プロピル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



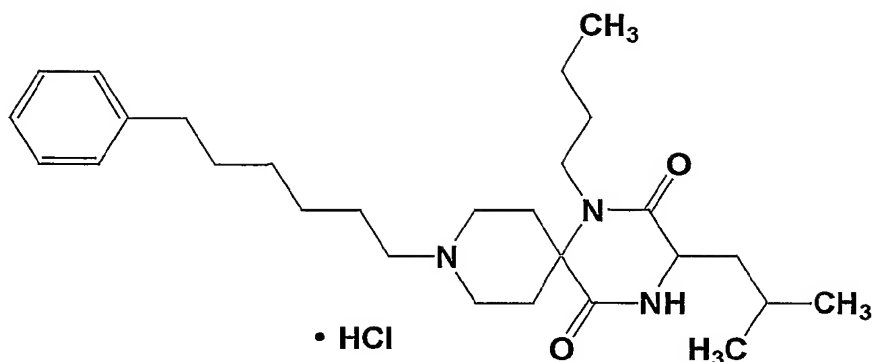
TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54-7.25 (m, 7H), 7.10 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.90-1.25 (m, 7H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 4

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (6-フェニルヘキシル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・

塩酸塩



参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N-(6-フェニルヘキシル)-4-ピ  
 ペリドン、n-ブチルアミンおよびN-(t-ブチルオキシカルボニル)ロイ  
 5 シンを用いて、参考例 3→参考例 6→実施例 1 と同様の操作をし、以下の物  
 性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.30-7.06 (m, 5H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H),  
 3.56 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.18  
 10 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 9H), 1.50-1.25 (m, 6H), 0.97 (m, 9H)。

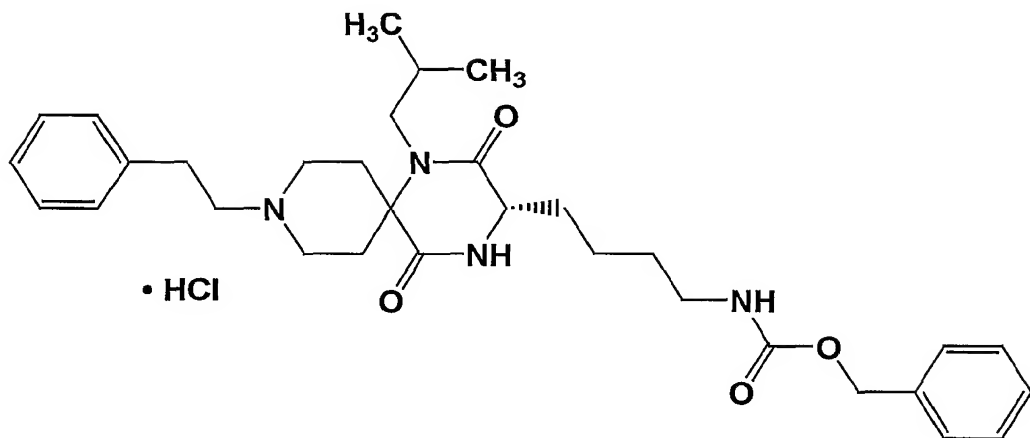
#### 実施例 5 (1) ~ 5 (12)

N-(6-フェニルヘキシル)-4-ピペリドン、n-プロピルアミンおよ  
 びN-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-ロイシンの代わりにそれぞれ相  
 15 当する化合物と参考例 8 で製造した樹脂 (6) を用いて、参考例 9→参考例  
 10→実施例 1 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 5 (1)

(3S)-1-(2-メチルプロピル)-2,5-ジオキソ-3-(4-(N  
 20 -ベンジルオキシカルボニル)アミノブチル)-9-(2-フェニルエチル)

ー 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

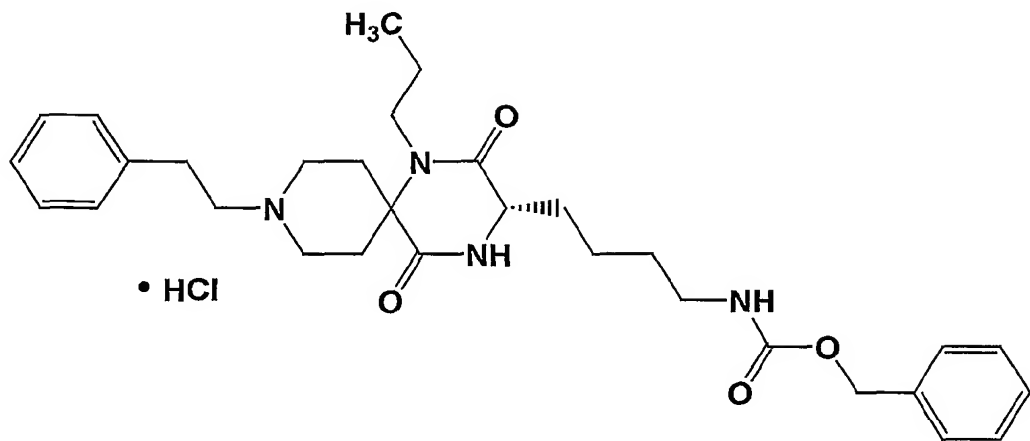


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 10H), 5.07 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.61 (m, 5H), 3.39 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.31 (m, 4H), 1.92 (m, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (t, J= 6.4 Hz, 6H)。

#### 実施例 5 (2)

(3S)-1-(2-phenylpropyl)-2,5-dioxaspiro[3.3]heptan-7-yl 4-((2-phenylethyl)carbamoyl)butanoate hydrochloride



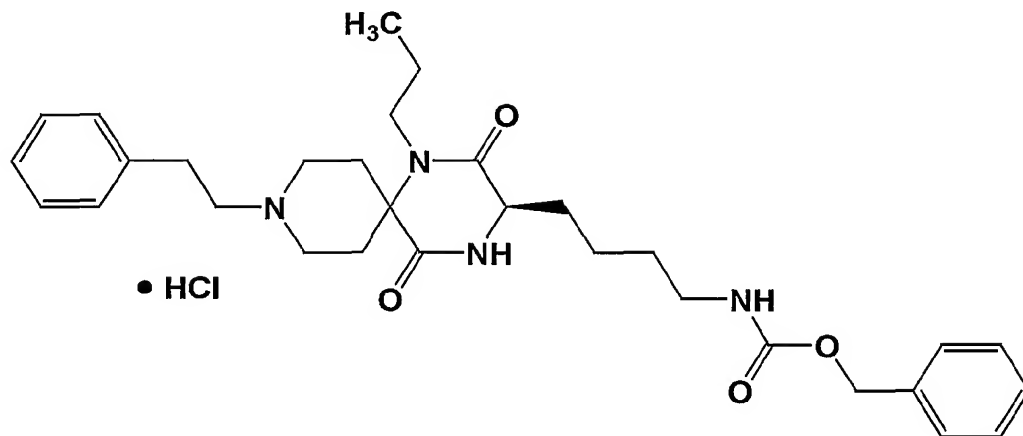
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 10H), 5.06 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

### 実施例 5 (3)

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

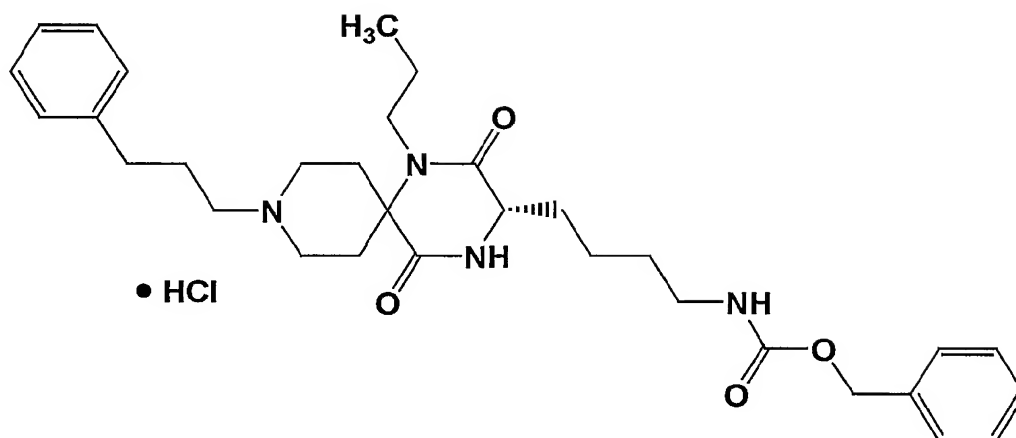
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15

### 実施例 5 (4)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (3 - フェニルプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

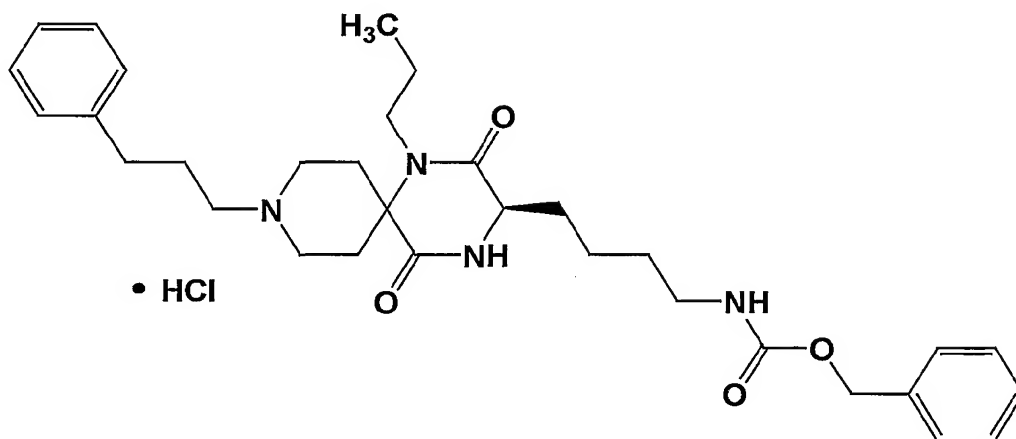


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 5H), 7.26 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.05 (m, 1H),  
 3.85-3.30 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.13 (m, 4H),  
 5 1.85 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (5)

(3R)-1-(3-フェニルプロピル)-2,5-ジオキソ-3-(4-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノブチル)-9-(3-フェニルプロピル)-1,4,  
 10 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

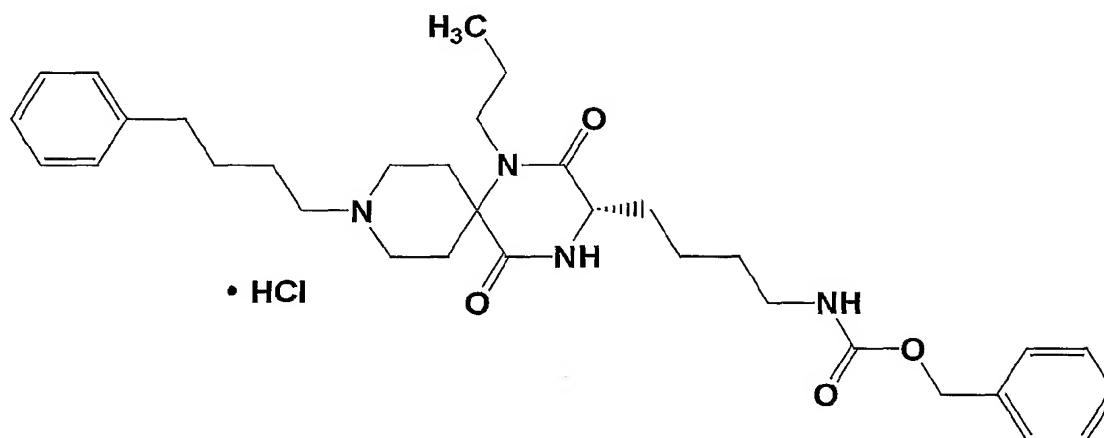


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 5H), 7.26 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.05(m, 1H), 3.85-3.30 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.73 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5 実施例 5 (6)

(3 S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (4 - フェニルブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

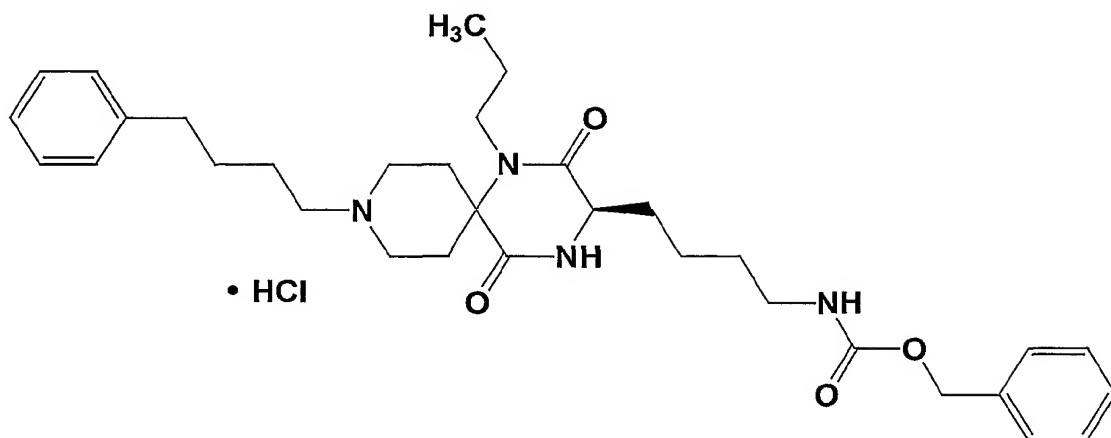


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 5H), 7.22 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.05(m, 1H), 3.85-3.38 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.54 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

15 実施例 5 (7)

(3 R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (4 - フェニルブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



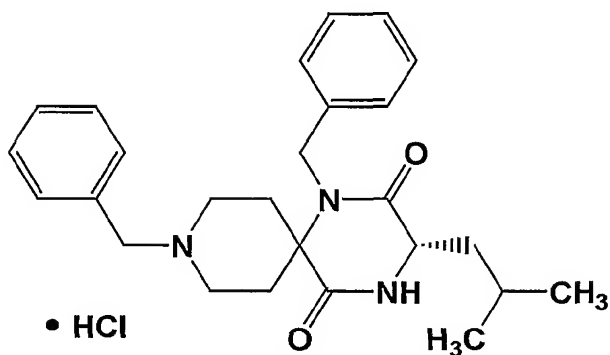
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 5H), 7.22 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85-3.38 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 5H), 1.54 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (8)

(3S)-1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸

10 塩



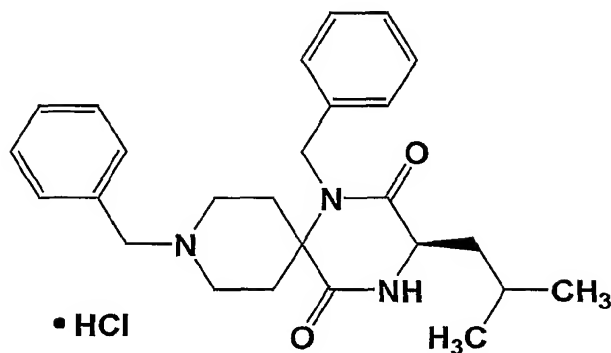
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (m, 5H), 7.23 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.08 (m, 2H),

2.00-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.0 Hz, 6H)。

### 実施例 5 (9)

(3R) - 1 - ベンジル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル)  
5 - 9 - ベンジル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸  
塩



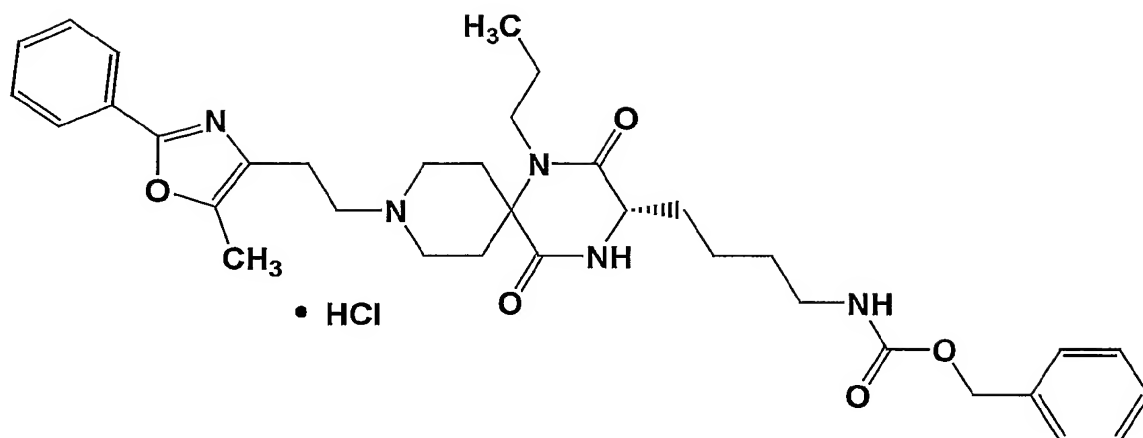
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (m, 5H), 7.23 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17  
10 (dd, J= 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.08 (m, 2H),  
2.00-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.0 Hz, 6H)。

### 実施例 5 (10)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオ  
15 キシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (2 - (2 - フェニル - 5 - メチル  
オキサゾール - 4 - イル) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩



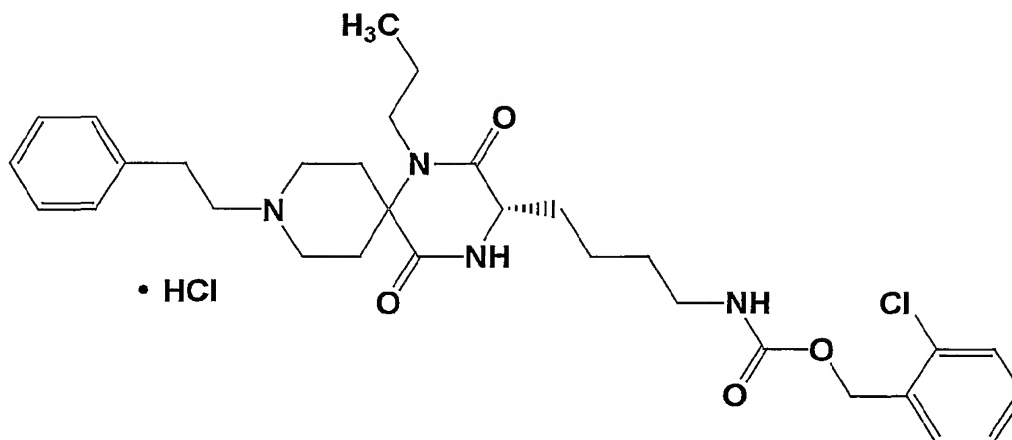


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.01 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.08  
 5 (dd, J = 5.4, 4.4 Hz, 1H), 4.00-3.60 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.56 (m, 2H),  
 2.46 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (11)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - (2 - クロ  
 10 ロフェニルメチル) オキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (2 - フェニ  
 ルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

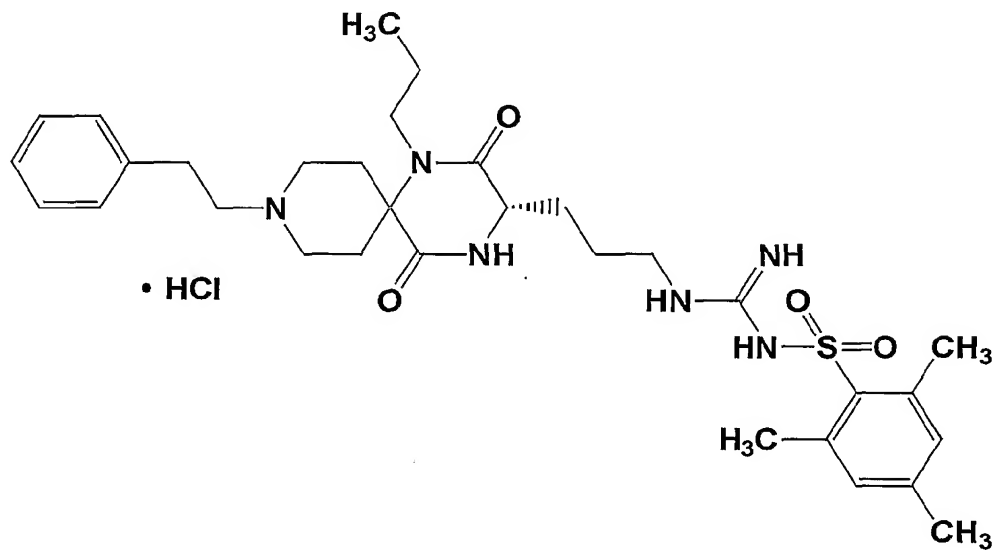
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33 (m, 9H), 5.17 (s, 2H), 4.08 (dd, J= 5.2, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.39 (m, 3H), 3.14 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 5 (12)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - [3 - (3 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルスルホニル) グアニジノ) プロピル] - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩

10 酸塩。



TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32 (m, 5H), 7.05 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.66 (s, 6H), 2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

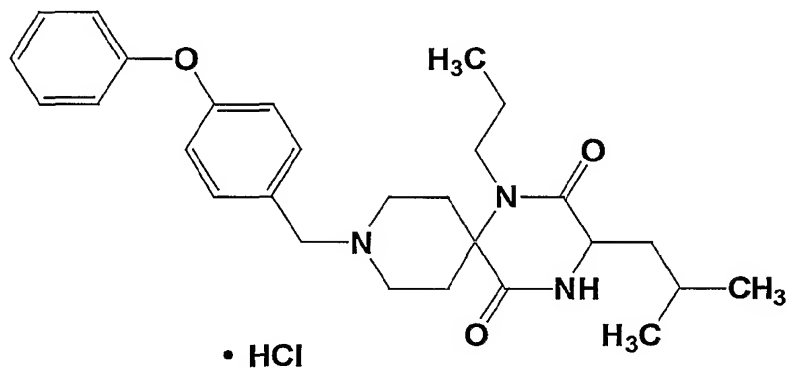
15

#### 実施例 6 (1) ~ 6 (32)

参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン、相当するアミン誘導体および相当するアミノ酸誘導体を用いて、参考例 3 → 参考例 4 と同様の操作をし、さらに相当するアルデヒド誘導体を用いて、参考例 5 → 参考例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 6 (1)

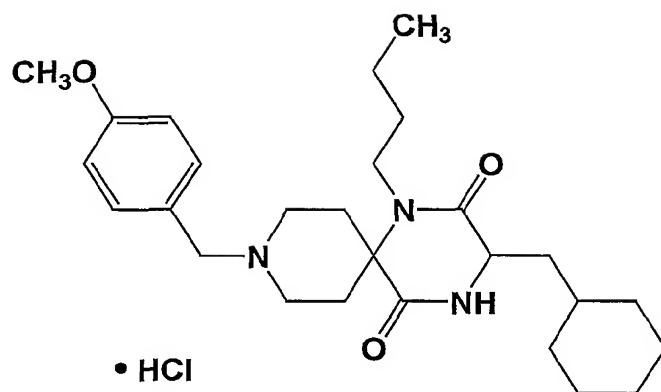
1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.95-1.40 (m, 5H), 0.94 (m, 9H)。

#### 実施例 6 (2)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-メトキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

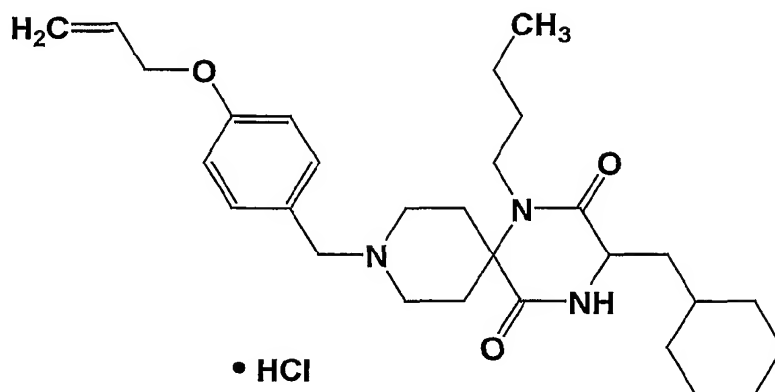


T L C : R f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H),  
 4.04 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.41 (m,  
 5 2H), 2.15 (m, 2H), 1.85-1.55 (m, 7H), 1.55-1.42 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 3H), 1.30-  
 1.10 (m, 2H), 1.08-0.80 (m, 5H)。

#### 実施例 6 (3)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-ア  
 10 リルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウン  
 デカン・塩酸塩



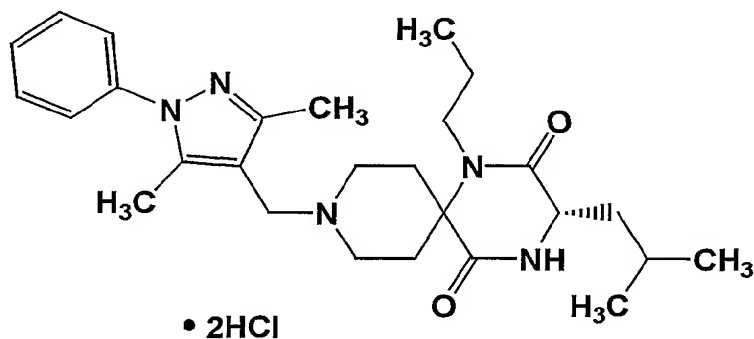
T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.06 (m, 1H),

5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 3H), 1.10-0.80 (m, 5H)。

#### 5 実施例 6 (4)

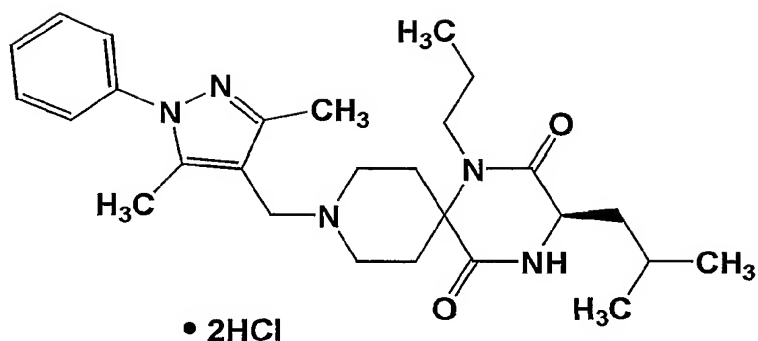
(3 S) - 1 - プロピル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチル - 1 - プロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.65-7.45 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 5.2 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

#### 15 実施例 6 (5)

(3 R) - 1 - プロピル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチル - 1 - プロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

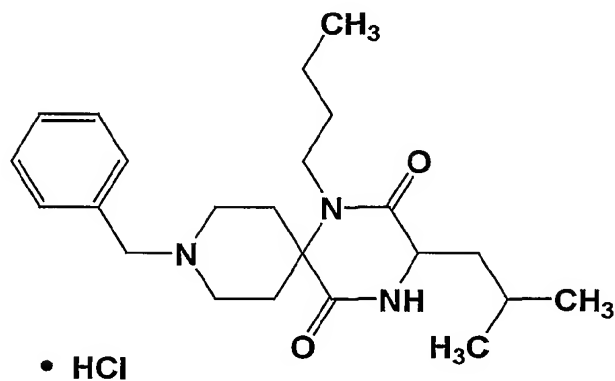
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.65-7.45 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H),

3.85 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H),

5 2.20 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 6 (6)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-フェニルメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.64-7.44 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H),

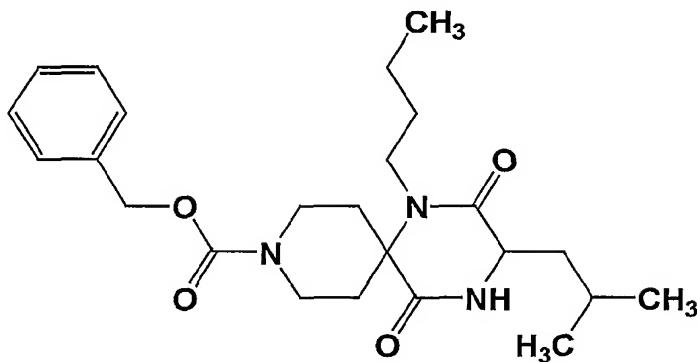
3.77 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.60-2.30 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 1H),

1.75-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 2H), 1.10-0.80 (m, 9H)。

15

実施例 6 (7)

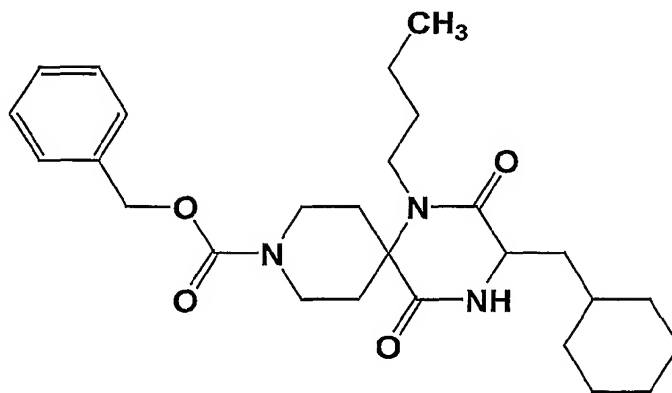
1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-ベンジ  
ルオキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン



- 5 TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.28 (m, 5H), 6.31 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (m, 2H),  
3.96 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 1.99-1.14 (m, 11H), 1.02-  
0.88 (m, 9H)。

10 実施例 6 (8)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-ベンジ  
ルオキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン

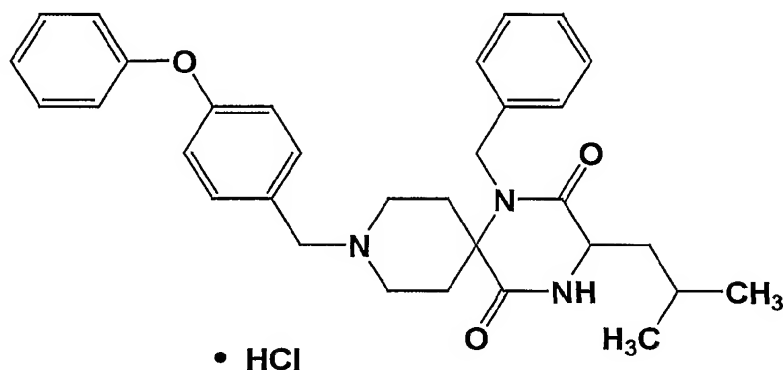


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.29 (m, 5H), 5.98 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 10H), 1.10-0.85 (m, 5H)。

5 実施例 6 (9)

1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



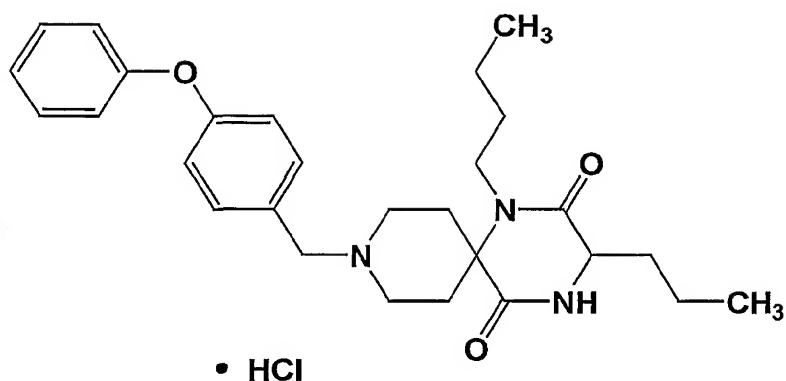
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.12 (m, 8H), 7.10-6.98 (m, 4H), 4.82 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (dd, J= 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.65-2.30 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.2 Hz, 6H)。

15 実施例 6 (10)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-プロピル-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



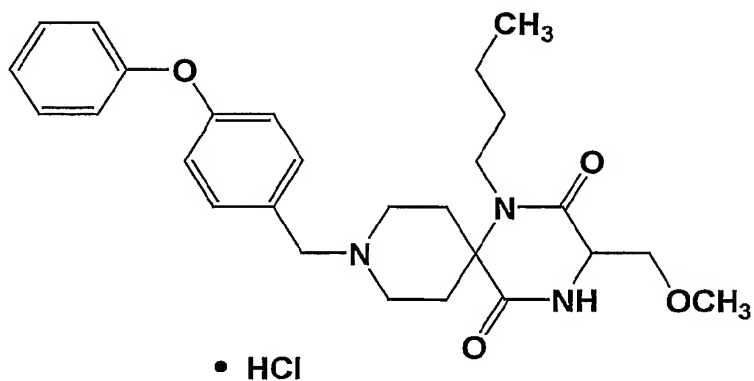


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 5.7, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.66 (m, 2H), 3.55-3.31 (m, 4H), 2.47-2.09 (m, 4H), 1.92-1.68 (m, 2H), 1.61-1.21 (m, 6H), 1.01-0.90 (m, 6H)。

#### 実施例 6 (11)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-メトキシメチル-9-(4-フェニル  
10 オキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ  
ン・塩酸塩



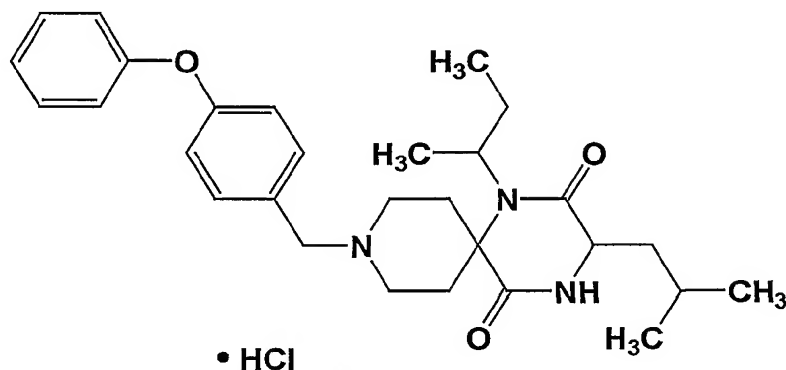
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.2 Hz, 2H), 7.17 (t,

J= 7.2 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.77 (dd, J= 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.48-2.13 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.53-1.28 (m, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

## 5 実施例 6 (12)

1- (1-メチルプロピル) - 2, 5-ジオキソ- 3- (2-メチルプロピル) - 9- (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

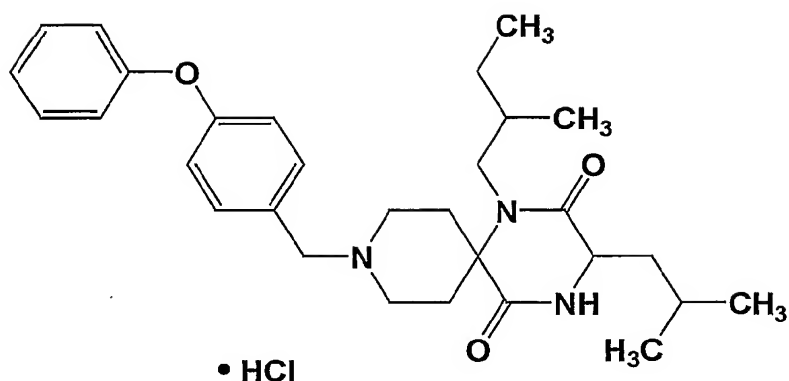


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J= 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 1H), 3.44-3.15 (m, 3H), 2.42-2.00 (m, 4H), 1.88-1.56 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 3H), 0.99-0.85 (m, 9H)。

15

## 実施例 6 (13)

1- (2-メチルブチル) - 2, 5-ジオキソ- 3- (2-メチルプロピル) - 9- (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

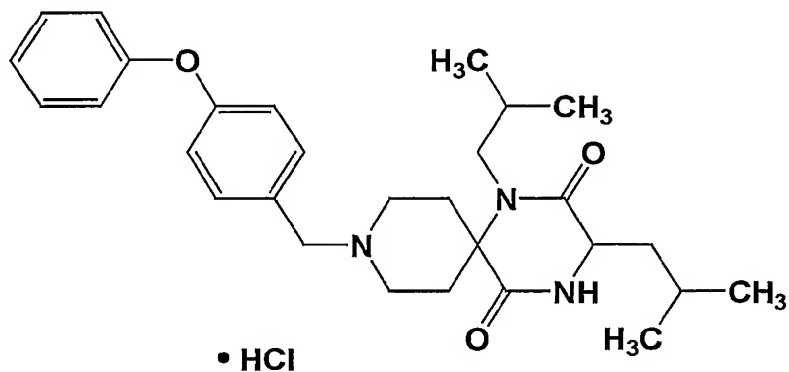


T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.7, 7.2$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 8.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.83-3.21 (m, 6H), 2.45-2.12 (m, 4H), 1.92-1.56 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.00-0.83 (m, 12H)。

#### 実施例 6 (14)

1 - (2-メチルプロピル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - (2-メチルプロピル) - 9 - (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



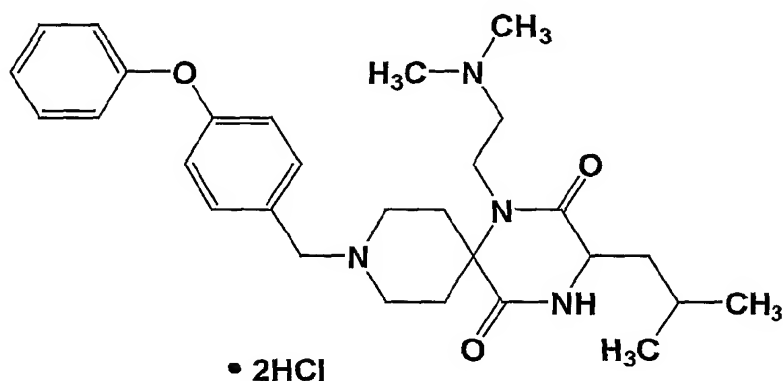
T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.7, 7.5$  Hz, 2H), 7.17 (t,

J= 7.5 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.52-3.21 (m, 4H), 2.46-2.11 (m, 4H), 2.00-1.57 (m, 4H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 6H), 0.90 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.90 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 6 (15)

1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

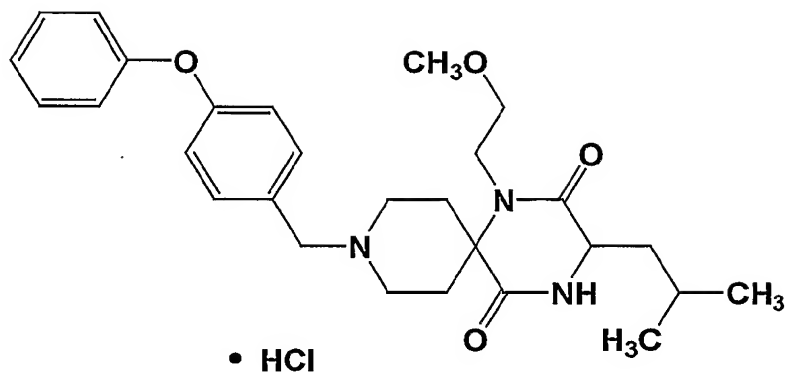


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.87 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (dd, J= 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.99-3.63 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.70-2.49 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.93-1.56 (m, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (16)

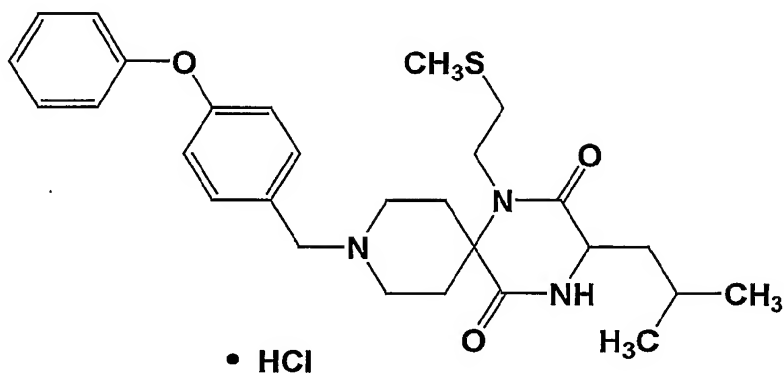
1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
20 スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.75-  
 5 3.34 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.90-1.57 (m, 3H),  
 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (17)

1 - (2 - メチルチオエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロ  
 10 ピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

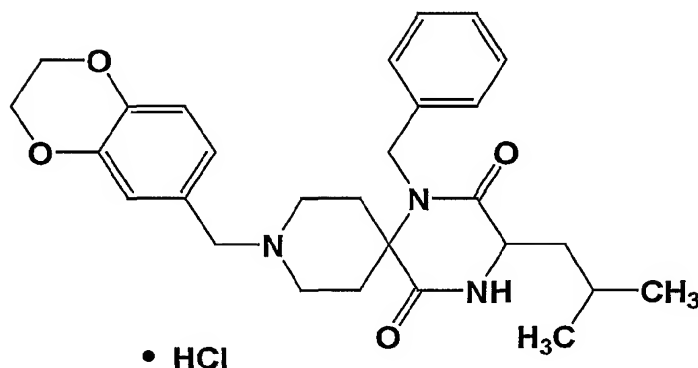


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.8 Hz, 2H), 7.17 (t,

J= 7.8 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.81-3.49 (m, 4H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.74-2.51 (m, 2H), 2.39-2.10 (m, 7H), 1.90-1.56 (m, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

# 5 実施例 6 (18)

1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

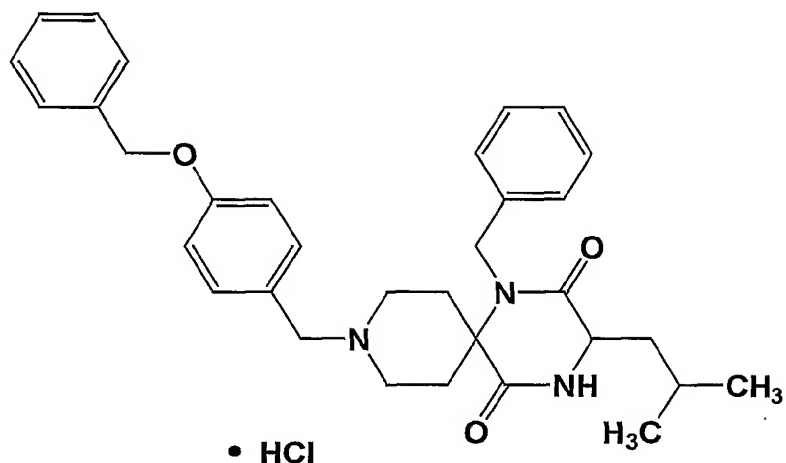


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.15 (m, 5H), 7.03 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J= 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.21-4.10 (m, 3H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.60-2.25 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.4 Hz, 6H)。

15

# 実施例 6 (19)

1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-ベンジルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

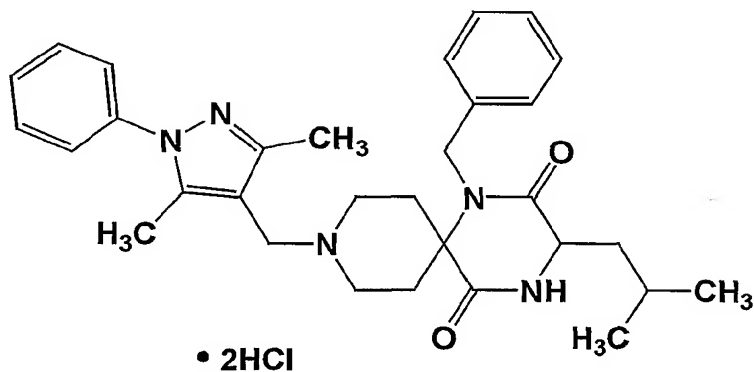


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50-7.15 (m, 12H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.60-2.25 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (20)

1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



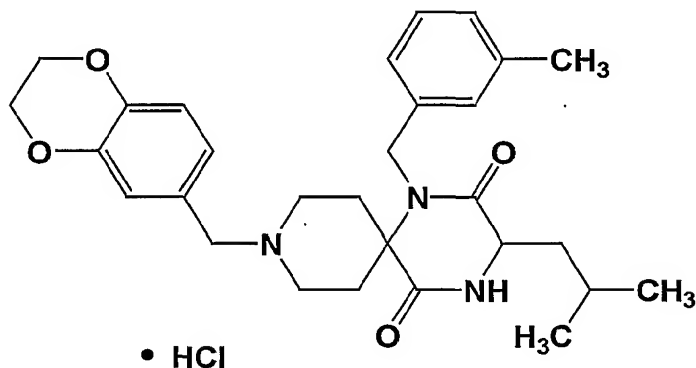
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70-7.45 (m, 5H), 7.40-7.15 (m, 5H), 4.92 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.20 (dd, J= 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.65 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.85-2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.00 (d, J= 5.4 Hz, 6H)。

5

#### 実施例 6 (21)

1 - (3 - メチルフェニルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

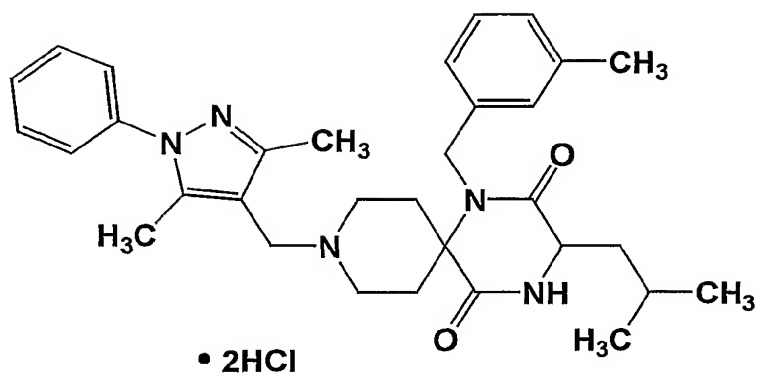
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.18 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.10-6.85 (m, 6H), 4.77 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.19 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.2 Hz, 6H)。

15

#### 実施例 6 (22)

1 - (3 - メチルフェニルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



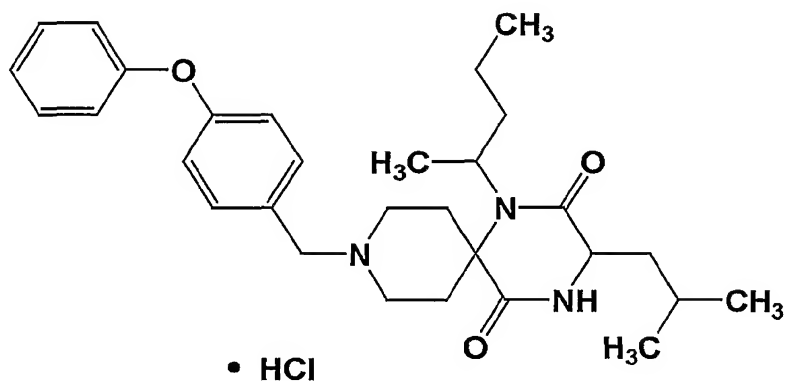


TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70-7.45 (m, 5H), 7.18 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H),  
 4.88 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (dd, J= 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (m, 2H),  
 5 2.90-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.88 (m, 1H),  
 1.85-1.65 (m, 2H), 1.00 (d, J= 5.8 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (23)

1 - (1 - メチルブチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル)  
 10 - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピ  
 ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



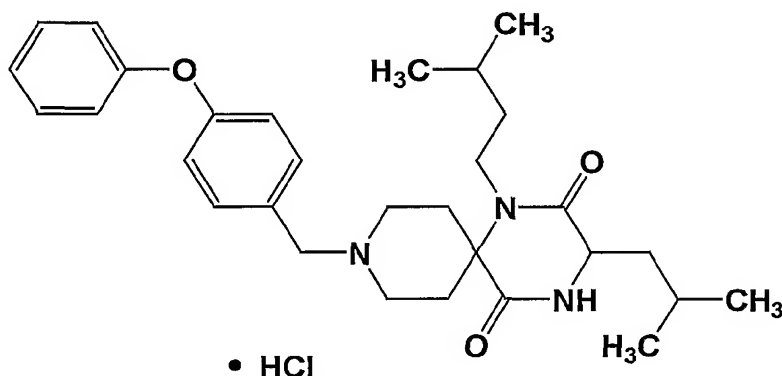
TLC : R<sub>f</sub> 0.49, 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t,

J= 7.5 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 3.97-3.79 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.54-3.33 (m, 3H), 2.47-2.29 (m, 2H), 2.26-2.03 (m, 3H), 1.87-1.71 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 3H), 1.48-1.16 (m, 5H), 1.02-0.90 (m, 9H)。

#### 5 実施例 6 (24)

1 - (3 - メチルブチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



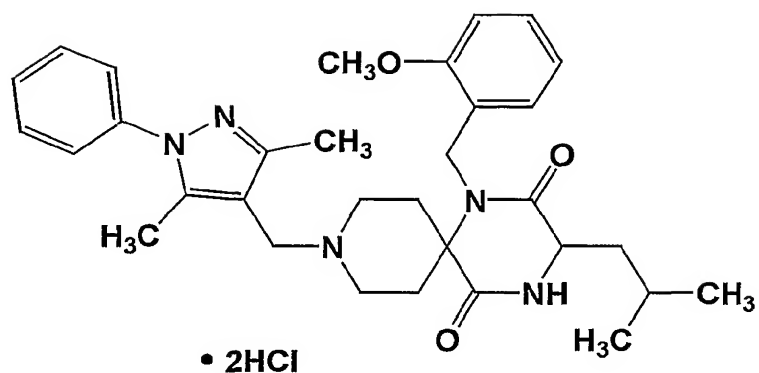
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 4H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 4H), 1.55-1.32 (m, 2H), 1.04-0.85 (m, 12H)。

15

#### 実施例 6 (25)

1 - (2 - メトキシフェニルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - ((3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル) - 4 - ピラゾリル) メチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸

20 塩

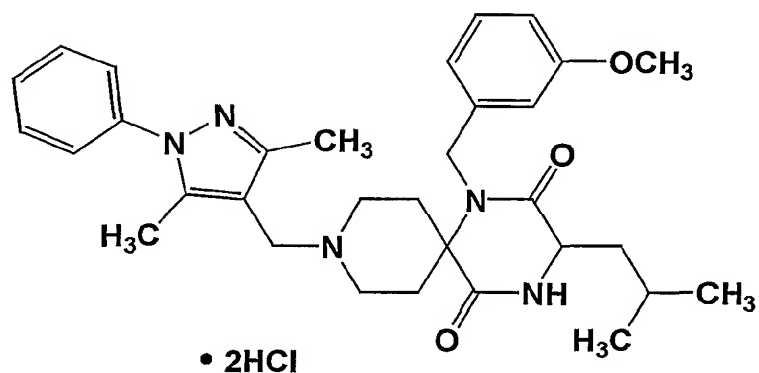


T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.41 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.99-6.84 (m, 3H), 4.74 (brs, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90-3.68 (m, 2H),  
 5 3.62-3.45 (m, 2H), 2.60-2.14 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00-1.63 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (26)

1 — (3-メトキシフェニルメチル) — 2, 5-ジオキソ-3-(2-メチ  
 10 ルプロピル) — 9 — ((3, 5-ジメチル-1-フェニル) — 4-ピラゾリ  
 ル) メチル) — 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸  
 塩



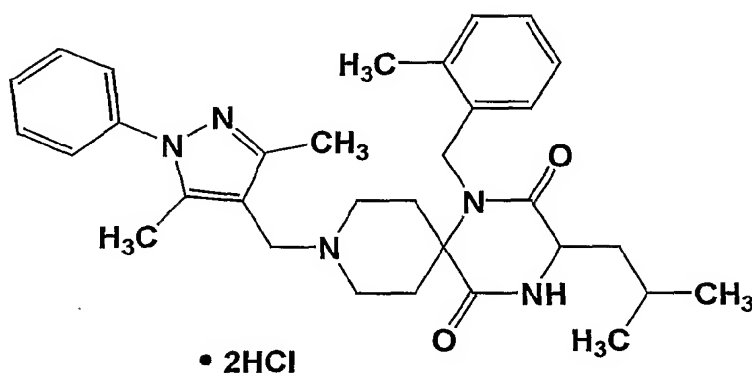
T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65-7.48 (m, 5H), 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H),

6.77 (dd, J= 7.8, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (dd, J= 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 2H), 2.84-2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.03 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.3 Hz, 6H)。

# 5 実施例 6 (27)

1 - (2 - メチルフェニルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

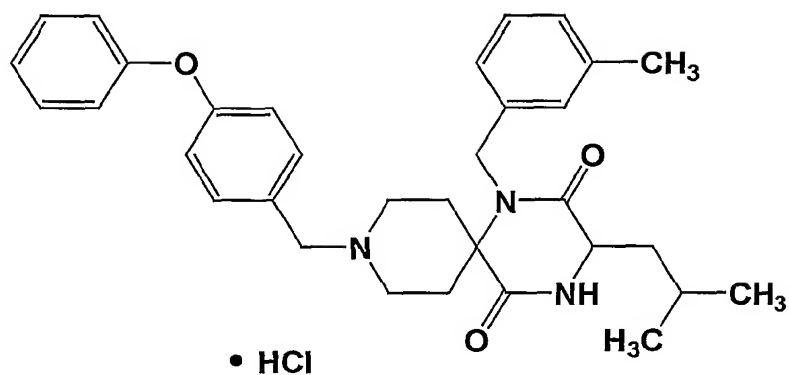


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.63-7.46 (m, 5H), 7.18-7.06 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 1H), 4.81 (brs, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.20 (dd, J= 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.3 Hz, 6H)。

15

# 実施例 6 (28)

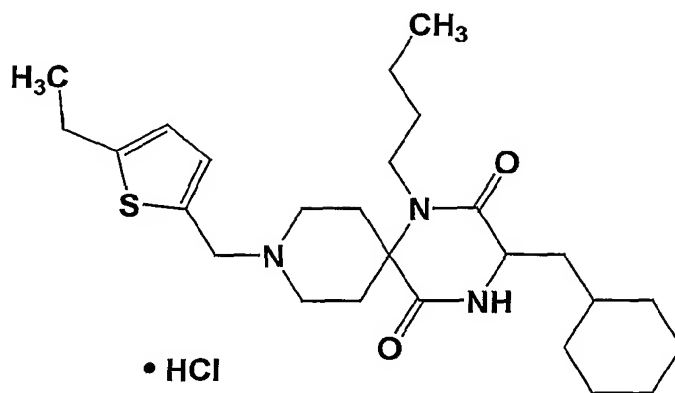
1 - (3 - メチルフェニルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53-7.46 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H),  
 7.06-6.96 (m, 7H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.18 (dd, J= 8.1, 4.5 Hz, 1H),  
 5 3.80-3.62 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.58-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.04 (m,  
 2H), 1.95-1.62 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.3 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (29)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(5-エ  
 10 チルチオフェン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]  
 ウンデカン・塩酸塩

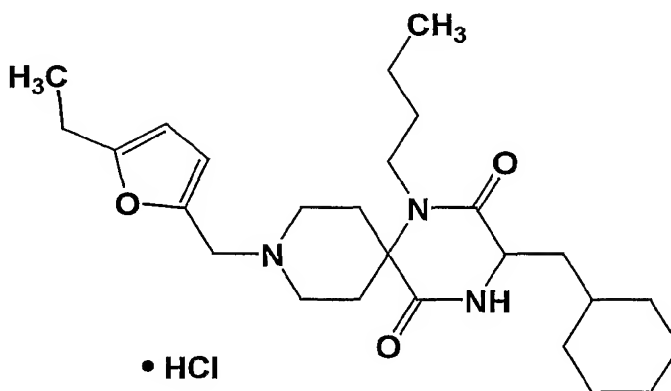


TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.17 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H),

4.04 (dd,  $J = 7.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.87 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 17H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

#### 5 実施例 6 (30)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(5-エチルフラン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

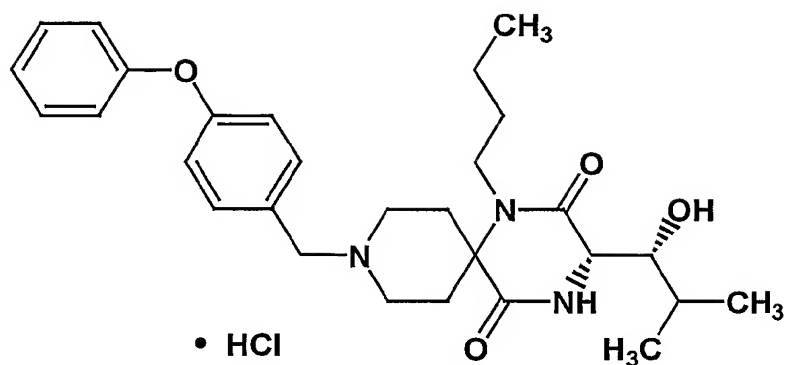


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.63 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.85-1.05 (m, 17H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

15

#### 実施例 6 (31)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

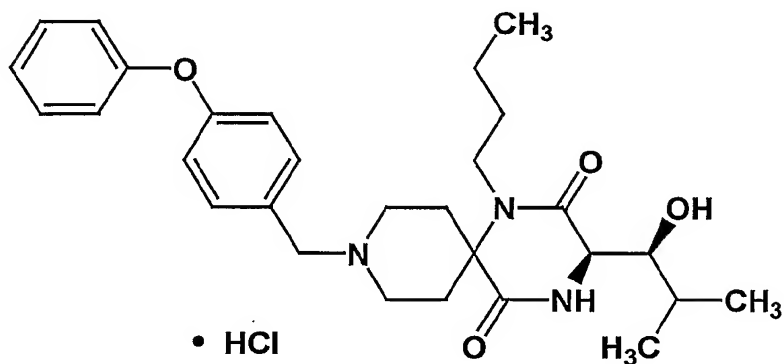


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33(s, 2H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.75-3.40 (m, 5H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.56-2.08 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 9H)。

#### 実施例 6 (32)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - フェニルオキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

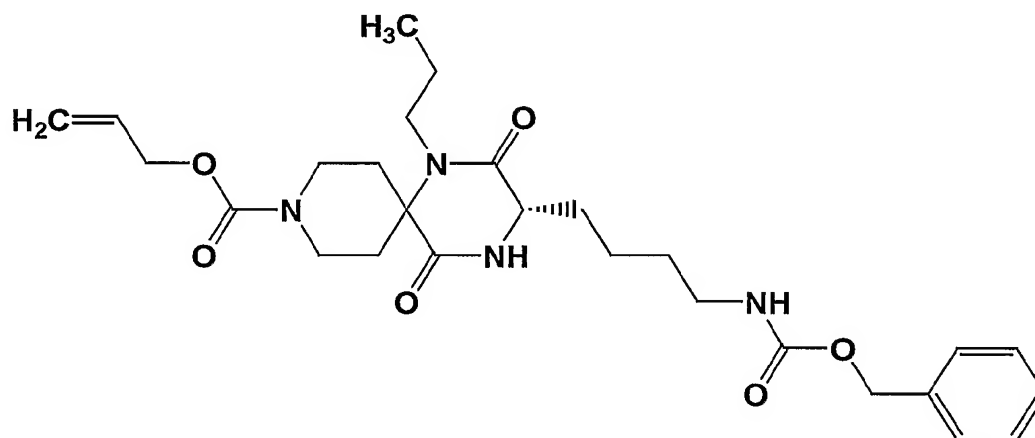


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33(s, 2H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.75-3.40 (m, 5H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.56-2.08 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 9H)。

実施例 7

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - アリルオキシカルボニル - 1, 4, 5, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



参考例 8 で製造した樹脂 (6)、N - アリルオキシカルボニル - 4 - ピペリドン、n - プロピルアミンおよび N - (t - ブチルオキシカルボニル) - N' - (ベンジルオキシカルボニル) - L - リジンをを用いて、参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) ;

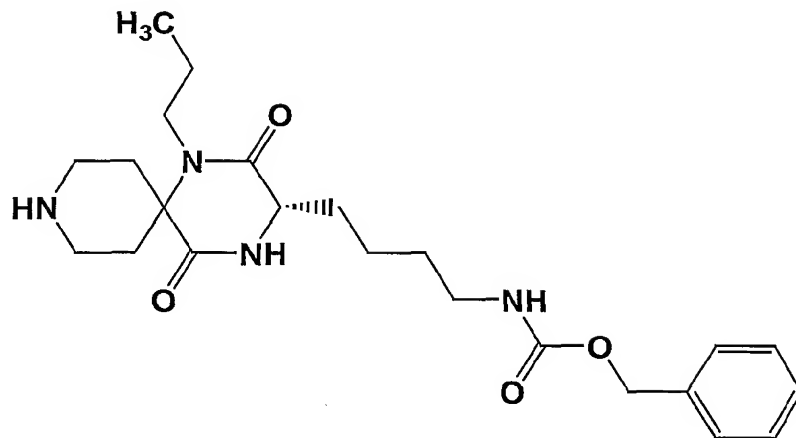
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.35 (m, 5H), 6.40 (m, 1H), 5.96 (ddt, J = 17.2, 10.2, 5.6 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 1.94 (m, 6H), 1.51 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 8

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオ



キシカルボニル) アミノブチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン



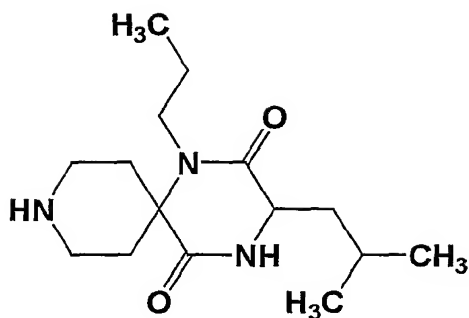
実施例 7 で製造した化合物を用いて、参考例 4 と同様の操作をし、さらに  
5 陽イオン交換樹脂およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製  
し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 20 :  
5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.03 (t, J= 5.0 Hz, 1H),  
10 3.55-3.18 (m, 4H), 3.12 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.20-1.70 (m, 6H),  
1.70-1.20 (m, 6H), 0.93 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 8 (1)

1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-1, 4,  
15 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



N-（t-ブチルオキシカルボニル）-N'-（ベンジルオキシカルボニル）-L-リジンの代わりにN-（t-ブチルオキシカルボニル）ロイシンを用いて、実施例7→実施例8と同様の操作をし、以下の物性値を有する本  
5 発明化合物を得た。

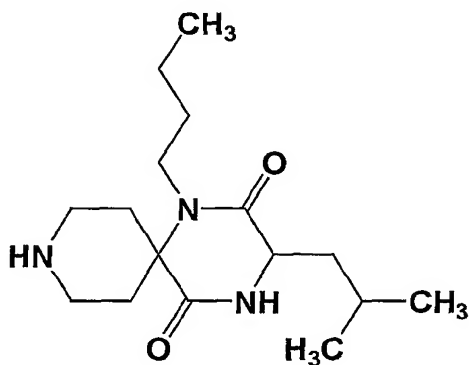
TLC : R<sub>f</sub> 0.44（クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン＝18：2：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 3.99（d, J=7.8, 4.4 Hz, 1H）, 3.50-3.20（m, 4H）, 3.05-2.85（m, 2H）, 2.10-1.75（m, 5H）, 1.75-1.40（m, 4H）, 1.00-0.85（m, 9H）。

10

#### 実施例 9

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



15 実施例6（7）で製造した化合物（202mg）のメタノール（5ml）

溶液に、5%パラジウム-炭素（20mg）を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）を通してろ過し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（127mg）を得た。

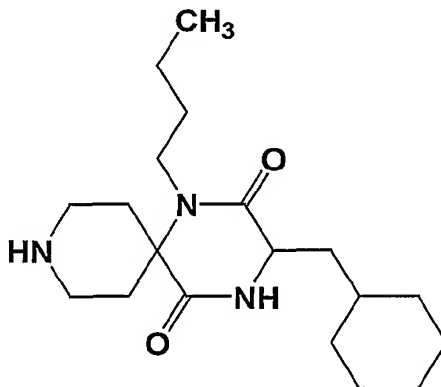
- 5 TLC: Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.97 (dd, J=7.8 Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.48-3.22 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.12-1.60 (m, 11H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 9 (1)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



- 15 実施例 6 (7) で製造した化合物の代わりに、実施例 6 (8) で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

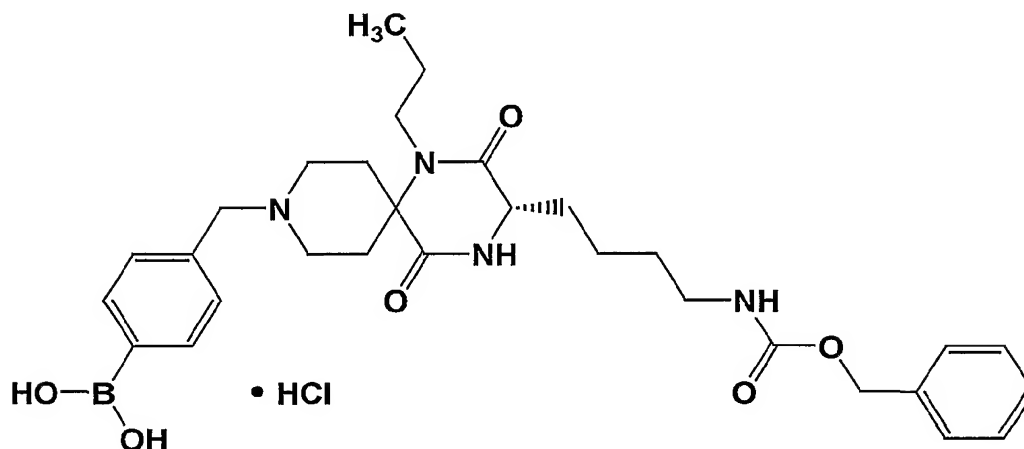
TLC: Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:5:1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.00 (dd, J=7.8 Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.46-3.24 (m, 4H), 3.03-2.92

(m, 2H), 2.08-1.08 (m, 19H), 1.05-0.84 (m, 5H)。

### 実施例 10

(3S)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-(4-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノブチル)-9-(4-ジヒドロキシボランフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



実施例 8 で製造した化合物 (70 mg) を 1 % 酢酸のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に溶解した。この溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (46 mg) と 4-ホルミルフェニルボロン酸 (30 mg) を加えた。反応混合物を室温で 46 時間攪拌した。反応混合物に 10 % 酢酸のメタノール溶液を加えた。この溶液を、陽イオン交換樹脂 (ボンドエルトー SCX、バリアン社、0.6 mm o l / g、500 mg / 3 ml) に通し、メタノールで洗浄した。さらに、10 % トリエチルアミンのメタノール溶液で溶出した。この 10 % トリエチルアミンのメタノール溶液で溶出した溶液だけを濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 → 30 : 1 → 10 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (45 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

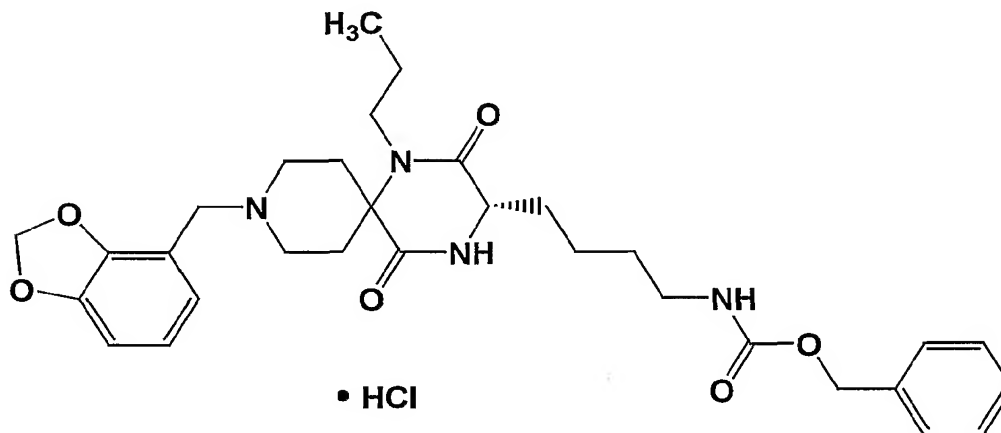
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.73 (br, 2H), 7.52 (br, 2H), 7.32 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.10 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.37 (br, 2H), 2.22 (br, 2H), 1.92-1.66 (m, 2H), 1.60-1.28 (m, 7H), 0.91 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

5

### 実施例 10 (1)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (1, 3 - ベンゾジオキサラン - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸

10 塩



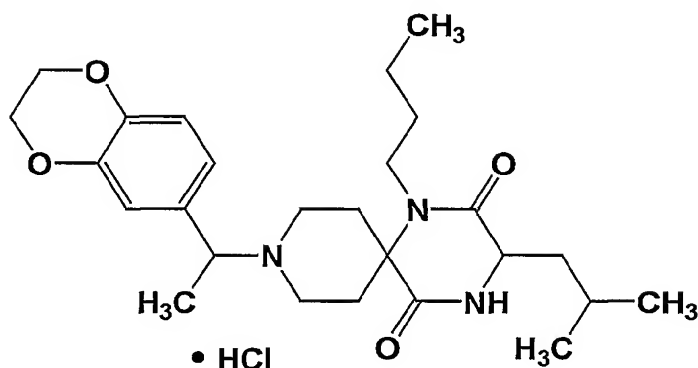
4 - ホルミルフェニルボロン酸の代わりに、2, 3 - (メチレンジオキシ)ベンゾアルデヒドを用いて、実施例 10 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32 (m, 5H), 6.96 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (t, J= 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.54 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.11 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.37 (br, 2H), 2.22 (br, 2H), 1.98-1.76 (m, 2H), 1.61-1.28 (m, 5H), 0.92 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

実施例 11

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)エチル)-1,4,9-トリアザ  
 5 スピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



実施例 9 で製造した化合物 (315mg) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1,4-ベンゾジオキサン-6-イル メチル ケ  
 トン (285mg)、トリエチルアミン (0.354ml)、四塩化チタンのジク  
 10 ロロメタン溶液 (1.0M 溶液、0.63ml) を加えた。反応混合物を室温で 16  
 時間攪拌した。反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (133mg)  
 のメタノール (2ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。  
 反応混合物に 2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。  
 抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲ  
 15 ルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学、BW235; クロロホルム：  
 メタノール=50:1) によって精製した。得られた残渣をメタノールに溶  
 解し、1N 塩酸水溶液で酸性にし、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化  
 合物 (176mg) を得た。

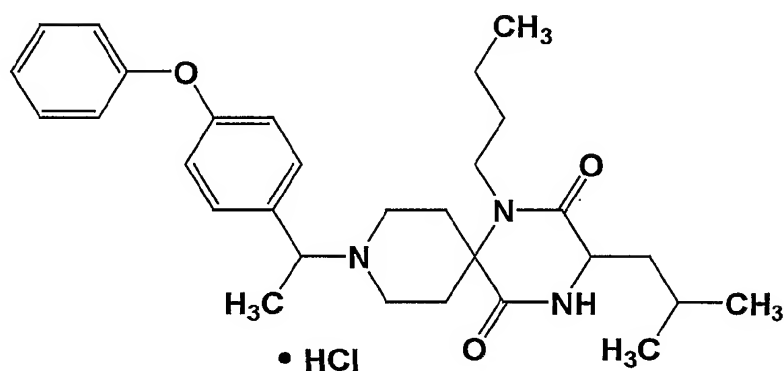
TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム: メタノール=10:1);

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.04 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d,

J= 8.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J= 6.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.98 (dd, J= 8.1, 4.5 Hz, 1H), 3.82-3.17 (m, 6H), 2.55-2.04 (m, 4H), 1.87-1.28 (m, 10H), 1.04-0.85 (m, 9H)。

### 実施例 11 (1)

- 5 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(1-(4-フェニルオキシフェニル)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



- 1,4-ベンゾジオキサノ-6-イルメチルケトンの代わりに、4-  
10 フェノキシアセトフェノンを用いて、実施例 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

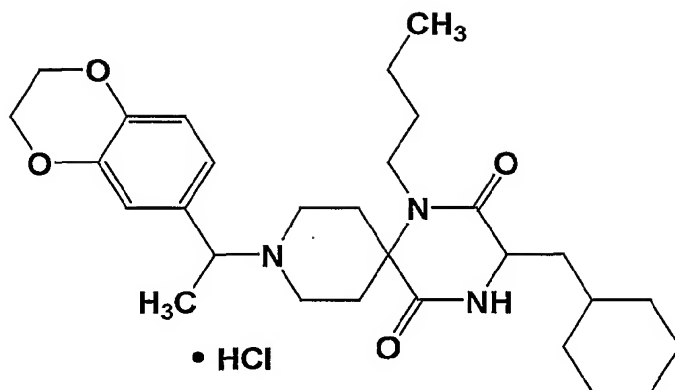
TLC : R<sub>f</sub> 0.58, 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 3.98 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.80-  
15 3.17 (m, 6H), 2.56-2.28 (m, 2H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.88-1.24 (m, 7H), 1.76 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.04-0.86 (m, 9H)。

### 実施例 12

- 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(1-(1,  
20 4-ベンゾジオキサノ-6-イル)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ

[5. 5] ウンデカン・塩酸塩



実施例 9 で製造した化合物の代わりに、実施例 9 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

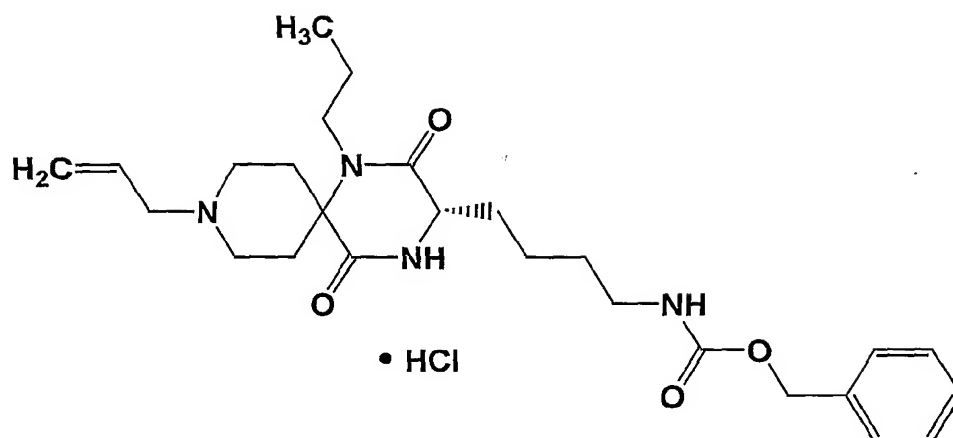
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.02 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J= 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.80-3.20 (m, 6H), 2.50-2.02 (m, 4H), 1.82-1.13 (m, 18H), 1.04-0.83 (m, 5H).

10

### 实施例 13

(3S)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-(4-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノブチル)-9-アリル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩





実施例 7 で製造した化合物 (225 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (51 mg) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、陽イオン交換樹脂 (ボンドエルトー SCX、バリアン社、0.6 mm o 1 / g、500 mg / 3 ml) に通し、メタノールで洗浄した。さらに、10% トリエチルアミンのメタノール溶液 (20 ml) で溶出した。この 10% トリエチルアミンのメタノール溶液で溶出した溶液だけを濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 10  
メタノール = 20 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (122 mg) を得た。

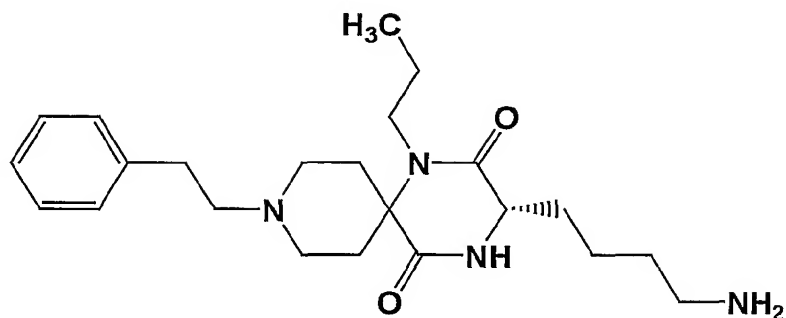
TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34 (m, 5H), 6.00 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 14

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - アミノブチル) -

9-フェニルエチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン



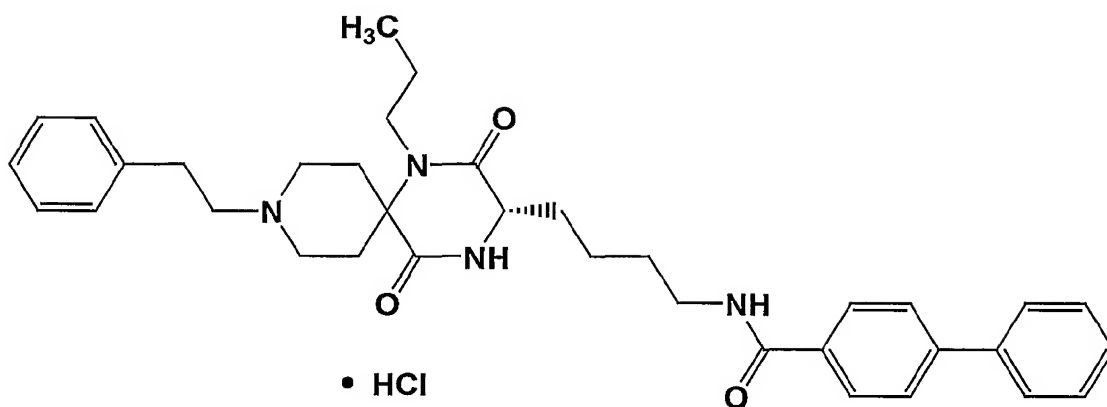
実施例 6 (7) で製造した化合物の代わりに、実施例 5 (11) で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.23 (m, 5H), 4.05 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 2.81 (m, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 1.53 (m, 3H), 1.48 (m, 3H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 15

(3S) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-(4-(N-(4-フェニル)フェニルカルボニル)アミノブチル)-9-フェニルエチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩



実施例 1 4 で製造した化合物 (42 mg) のジクロロエタン (2 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (35  $\mu$ l) と 4-フェニルベンゾイルクロライド (33 mg) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を、陽イオン交換樹脂 (ボンドエルトー SCX、バリアン社、0.6 mmol/g、500 mg/3 ml) に通し、メタノールで洗浄した。さらに、10% トリエチルアミンのメタノール溶液 (20 ml) で溶出した。この 10% トリエチルアミンのメタノール溶液で溶出した溶液だけを濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 0  $\rightarrow$  10 : 1) によって精製した。得られた生成物に 4 N 塩酸の酢酸エチル溶液を加え、以下の物性値を有する本発明化合物 (66 mg) を得た。

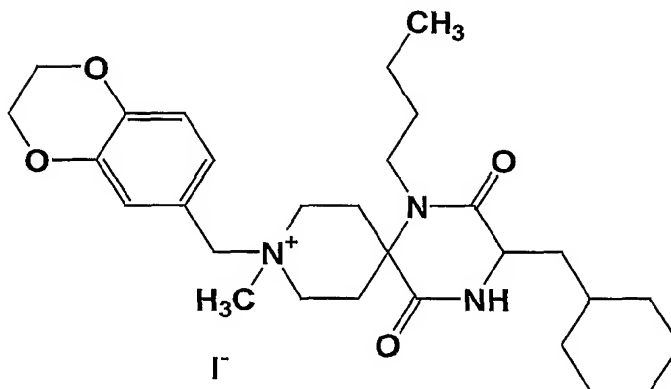
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 6H), 4.11 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.42 (br, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.68-1.28 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 6

ヨウ化 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-

メチルー 9 - (1 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル) エチル) - 1, 4, - ジアザ - 9 - アゾニアスピロ [5. 5] ウンデカン



- 実施例 2 (1) で製造した化合物 (50 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物の水層を除いた。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のアセトン (2 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (118  $\mu$ l) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルによって
- 10 固化させ、以下の物性値を有する本発明化合物 (58 mg) を得た。

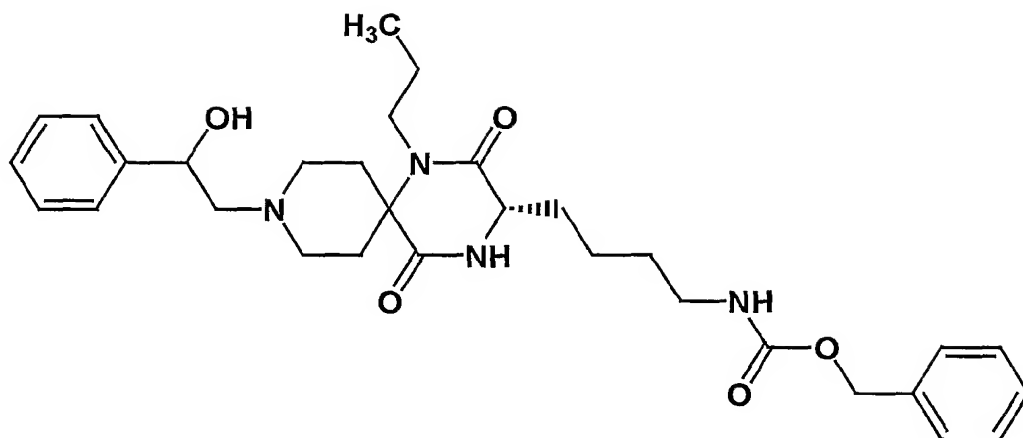
TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.10-6.90 (m, 3H), 4.60 + 4.49 (s + s, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.70 -3.35 (m, 4H), 3.11 + 2.99 (s + s, 3H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.90-1.10 (m, 15H), 1.10-0.80 (m, 5H)。

15

#### 実施例 17

(3S) - 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 2, 5 - ジオキソ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 - プロピル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン



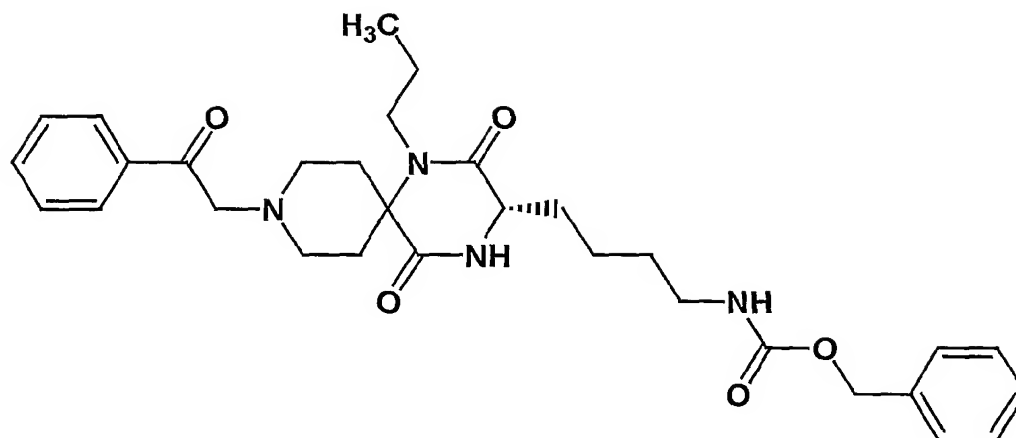
- 実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g) の 2-プロパノール (0.4 mL) 溶液に、スチレンオキシド (10  $\mu$  L) を加えた。反応混合物を 4 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を予めメタノール (3 mL) で洗浄したイオン交換樹脂 (OASIS MCX、Waters、60 mg) に吸着させた。
- 5   メタノール (2 mL) で洗浄後、10% トリエチルアミン-メタノール溶液 (2 mL) で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (13 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10   NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.10-2.60 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.93 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 18

- 15   (3S) - 3 - (4 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 2, 5-ジオキソ-9 - (2-オキソ-2-フェニルエチル) - 1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン

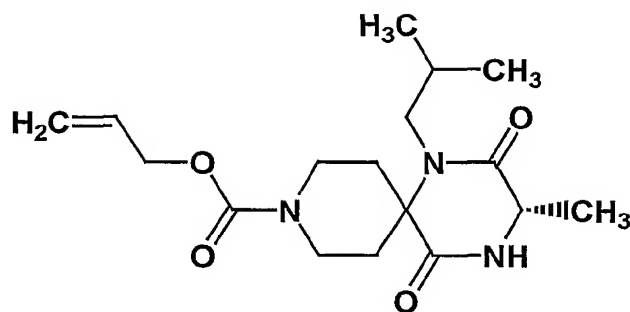


実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g) のジメチルホルムアミド (0.4 m l) 溶液に、トリエチルアミン (6  $\mu$  l)、フェナシルブロミド (9 m g) を加えた。反応混合物液を室温にて 2 4 時間放置した。反応混合物に、酢酸 (0.4 m l) を加えて酸性にした。反応混合物を予めメタノール (6 m L) で洗浄したイオン交換樹脂 (OASIS MCX、Waters、1 2 0 m g) に吸着させた。メタノール (2 m l) で洗浄後、1 0 % トリエチルアミン-メタノール溶液 (4 m l) で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1 2 m g) を得た。

- 10 T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.33 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.12 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 5H), 1.68-1.20 (m, 7H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15 実施例 1 9

(3 S) - 1 - (2-メチルプロピル) - 2, 5-ジオキソ-3-メチル-9-アリルオキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



参考例 8 で製造した樹脂 (6) (300mg) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) とメタノール (1.5ml) の懸濁液に、室温で N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン (403mg)、イソブチルアミン (0.22ml) および

5 N-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン (381mg) を加えた。反応混合物を 65℃ で 20 時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、樹脂をろ取した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (3ml × 4 回) および塩化メチレン (3ml × 5 回) で洗浄し、乾燥して、樹脂 (384mg) を得た。得られた樹脂 (146mg) の 1.5M 2, 6-ルチジーン-塩化メチレン (2ml)

10 1) 懸濁液に、1M トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル-塩化メチレン溶液 (2ml) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液をろ過し、塩化メチレン (2ml × 3 回) で洗浄した。得られた樹脂を再度、1.5M 2, 6-ルチジーン-塩化メチレン溶液 (2ml) に懸濁し、1M トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル-塩化メチレン溶液 (2ml) を加え、室

15 温で 30 分攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、塩化メチレン (2ml × 4 回)、メタノール (2ml × 4 回)、および塩化メチレン (2ml × 4 回) で洗浄し、乾燥し、樹脂を得た。得られた樹脂を 1.25M 酢酸-トルエン溶液 (2ml) に懸濁した。反応混合物を 90℃ で 20 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、トルエン (2ml × 3 回) およびメタノール (2ml × 4 回)

20 で洗浄した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (19mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

M S (ESI, Pos., 20 V) : 388 (M+H)<sup>+</sup> ;

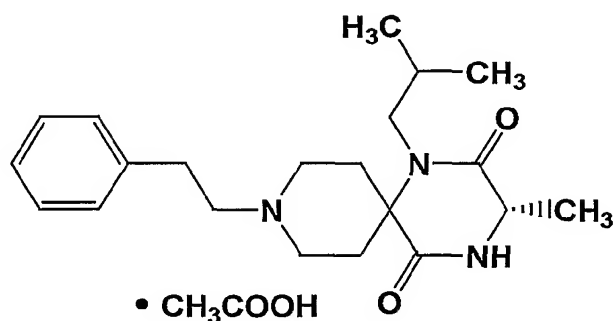
H P L C 条件 : F ;

H P L C 保持時間 : 3.40 分 ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 5.98 (ddt, J= 15.8, 10.4, 5.4 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.41 (dd, J= 14.2, 8.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J= 14.2, 7.2Hz, 1H), 2.10-1.70 (m, 5H), 1.43 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.89 (t, J= 6.2 Hz, 6H)。

### 実施例 19 (1)

- 10 (3 S) - 1 - (2-メチルプロピル) - 2, 5-ジオキソ-3-メチル-  
9 - (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・酢酸塩



- 参考例 8 で製造した樹脂 (6) (200 mg)、N-(2-フェニルエチル)-4-ピペリドン (252 mg)、イソブチルアミン (0.123 ml) および N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン (235 mg) を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (50 mg) を得た。

T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 M S (ESI, Pos., 20 V) : 358 (M+H)<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : F ;



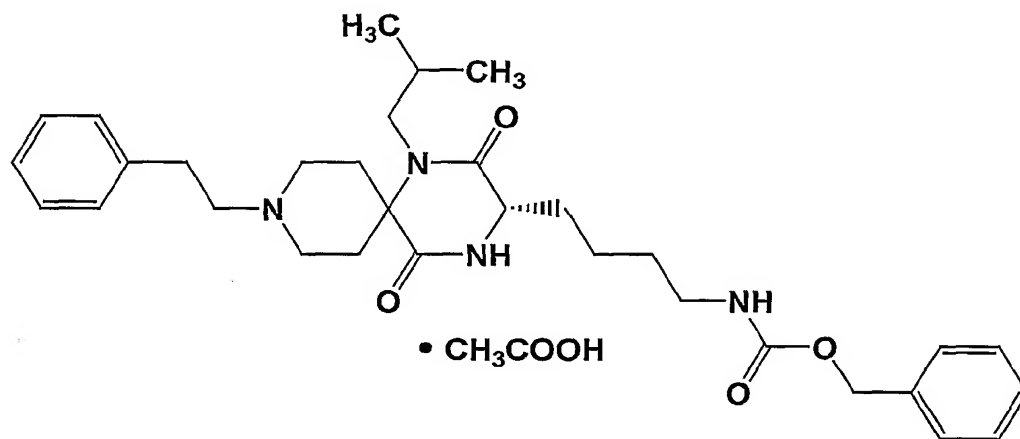
HPLC保持時間：3.14 分；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 5H), 4.15 (q, J= 6.8 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 3.25-3.05 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.50-2.05 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.43 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.92 (t, J= 6.4 Hz, 6H)。

5

### 実施例 19 (2)

(3S)-1-(2-メチルプロピル)-2,5-ジオキソ-3-(4-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノブチル)-9-(2-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・酢酸塩



10

参考例 8 で製造した樹脂 (6) (200 mg)、N-(2-フェニルエチル)-4-ピペリドン (252 mg)、イソブチルアミン (0.123 ml) および N-(t-ブチルオキシカルボニル)-N'-(ベンジルオキシカルボニル)-L-リジン (472 mg) を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、  
 15 以下の物性値を有する本発明化合物 (71 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

MS (ESI, Pos., 20 V) : 549 (M+H)<sup>+</sup> ;

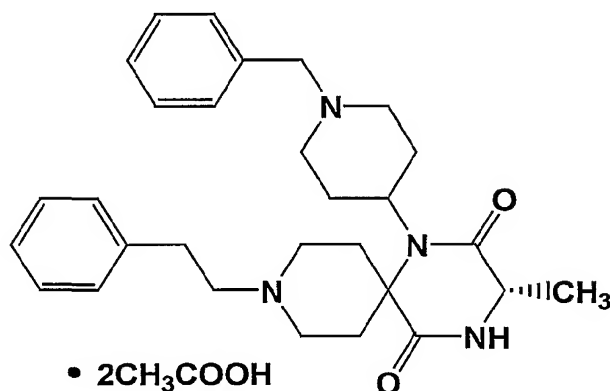
HPLC 条件 : F ;

HPLC 保持時間 : 3.49 分 ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.28-3.05 (m, 5H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.05-1.70 (m, 3H), 1.65-1.20 (m, 4H), 0.92 (t, J= 6.2 Hz, 6H)。

### 5 実施例 19 (3)

(3S) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 2, 5-ジオキソ  
- 3-メチル-9- (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・2酢酸塩



10 参考例 8 で製造した樹脂 (6) (200 mg)、N- (2-フェニルエチル) - 4-ピペリドン (252 mg)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (0.253 ml) および N- (t-ブチルオキシカルボニル) - L-アラニン (235 mg) を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (41 mg) を得た。

15 T L C : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

M S (ESI, Pos., 20 V) : 475 (M + H)<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : F ;

H P L C 保持時間 : 3.09 分 ;

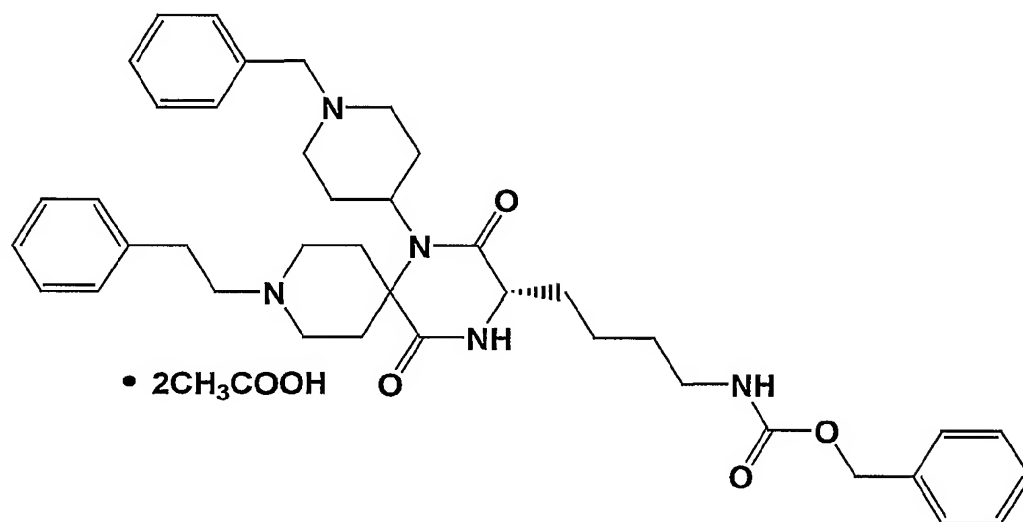
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 4.00 (q, J= 6.8

20 Hz, 1H), 3.80-3.53 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H),

2.55-2.30 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.42 (d, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 19 (4)

- 5 (3S) - 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2, 5 - ジオキソ  
- 3 - (4 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (2  
- フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン -  
2 酢酸塩

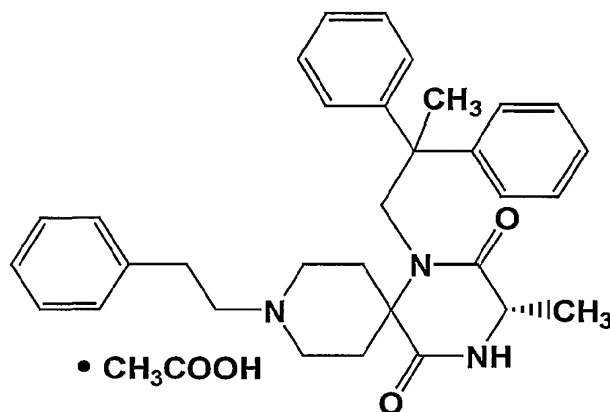


- 10 参考例 8 で製造した樹脂 (6) (200 mg)、N - (2 - フェニルエチ  
ル) - 4 - ピペリドン (252 mg)、4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジ  
ン (0.253 ml) および N - (t - ブチルオキシカルボニル) - N' - (ベン  
ジルオキシカルボニル) - L - リジン (472 mg) を用いて、実施例 19  
と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (33 mg) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
MS (ESI, Pos., 20 V) : 666 (M + H)<sup>+</sup> ;  
HPLC 条件 : F ;  
HPLC 保持時間 : 3.36 分 ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 10H), 5.03 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 6H), 3.30-2.85 (m, 9H), 2.50-2.10 (m, 6H), 1.98 (s, 6H), 1.95-1.60 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 4H)。

## 5 実施例 19 (5)

(3S) - 1 - (2, 2-ジフェニルプロピル) - 2, 5-ジオキソ-3-メチル-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・酢酸塩



10 参考例 8 で製造した樹脂 (6) (200 mg)、N-(2-フェニルエチル)-4-ピペリドン (252 mg)、2, 2-ジフェニルプロピルアミン (307 mg) および N-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン (235 mg) を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (22 mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

MS (ESI, Pos., 20 V) : 496 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : F ;

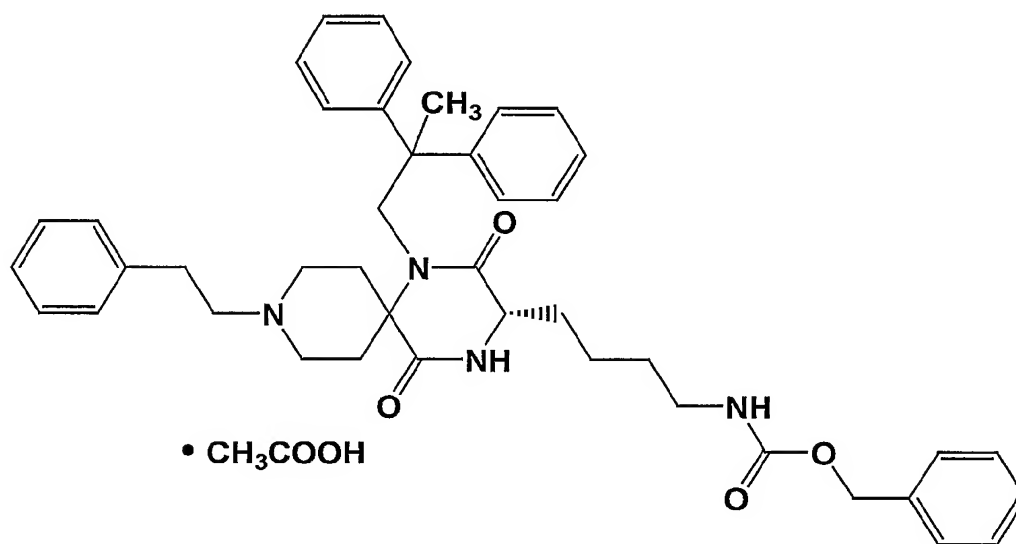
HPLC 保持時間 : 3.58 分 ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 15H), 4.79 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.93 (m, 1H),

3.71 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 5H), 1.98 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.70-1.15 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.70 (m, 1H)。

#### 実施例 19 (6)

- 5 (3S) - 1 - (2, 2-ジフェニルプロピル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - (4 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノブチル) - 9 - (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・酢酸塩



- 参考例 8 で製造した樹脂 (6) (200 mg)、N-(2-フェニルエチル) - 4-ピペリドン (252 mg)、2, 2-ジフェニルプロピルアミン (307 mg) および N-(t-ブチルオキシカルボニル) - N'-(ベンジルオキシカルボニル) - L-リジン (472 mg) を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (18 mg) を得た。

MS (ESI, Pos., 20 V) : 687 (M+H)<sup>+</sup> ;

- 15 HPLC 条件 : F ;

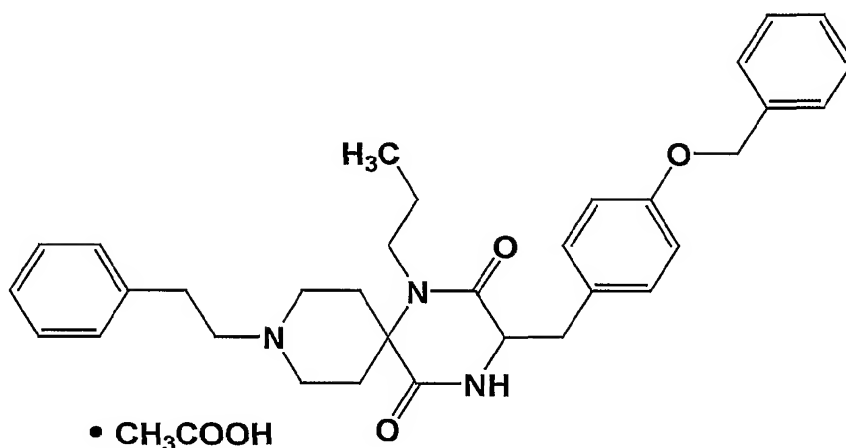
HPLC 保持時間 : 3.80 分 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.00 (m, 20H), 5.06 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.70-1.30 (m, 8H)。

## 5 実施例 19 (7)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニルメチル) - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・酢酸塩



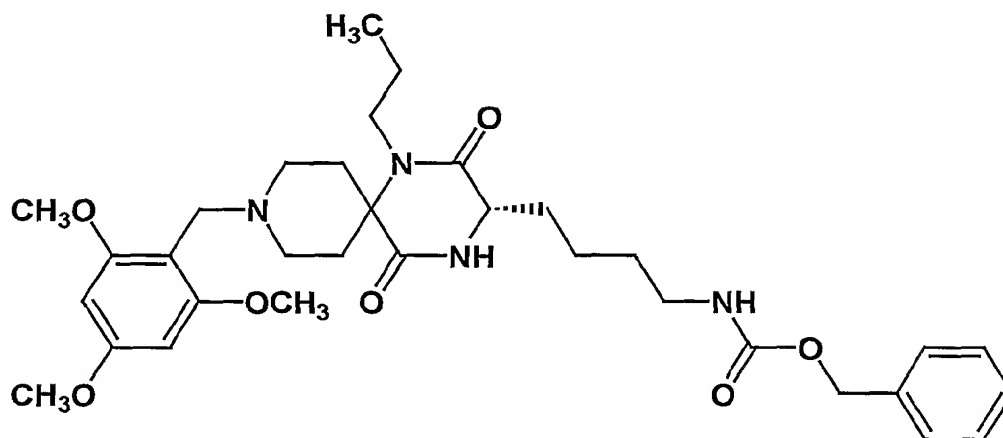
10 参考例 8 で製造した樹脂 (6) (0.5 g)、N - (2 - フェニルエチル) - 4 - ピペリドン (0.32 g)、n - プロピルアミン (0.13m l) および N - (2 - フェニルエチル) - 4 - ピペリドン - 1 - オキシカルボニル - O - ベンジル - L - チロシン (0.58 g) を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (6.8 mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50-7.10 (m, 10H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 4H), 3.13-2.80 (m, 6H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.80-1.35 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 20

(3S)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-(4-(ベンジルカルボニルアミノ)ブチル)-9-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



5

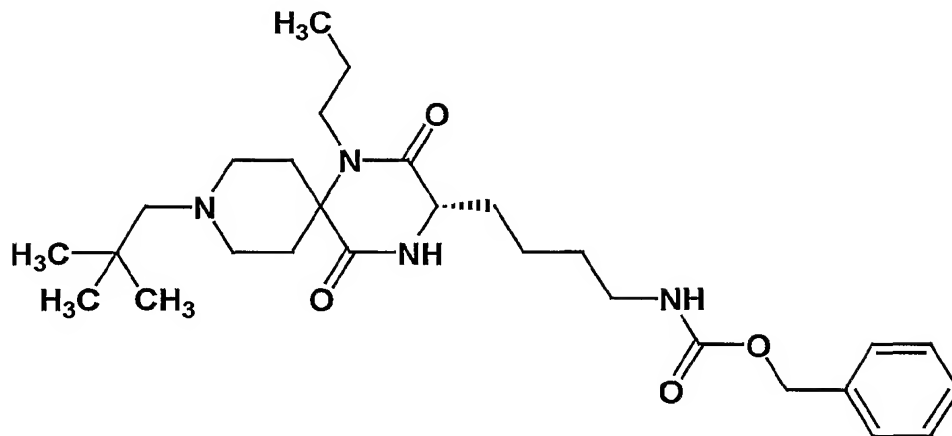
実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g) のジクロロエタン (0.2m l) 溶液に、  
2, 4, 6-トリメトキシベンズアルデヒド (0.013 g)、トリアセトキシ水  
素化ホウ素ナトリウム (0.015 g)、ジメチルホルムアミド (0.2m l) を加え  
た。反応混合物を室温で 50 時間攪拌した。反応混合物を予めメタノール (3  
10 m l) で洗浄したイオン交換樹脂 (OASIS MCX、Waters、60 mg) に吸着  
させた。メタノール (2 m l) で洗浄し、10% トリエチルアミン-メタノ  
ール溶液 (2 m l) で溶出した。溶出液を濃縮し、以下の物性値を有する本  
発明化合物 (4.4mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33 (m, 5H), 6.21 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (s,  
9H), 3.59 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.11 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.05-2.75 (m, 4H), 2.40-2.00  
(m, 2H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.65-1.25 (m, 6H), 0.90 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

実施例 20 (1)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (ベンジルカルボ  
ニルアミノ) ブチル) - 9 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1, 4, 9 -  
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



- 5 実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g) とピバルアルデヒド ( $8 \mu\text{l}$ ) を用い  
て、実施例 20 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.5  
mg) を得た。

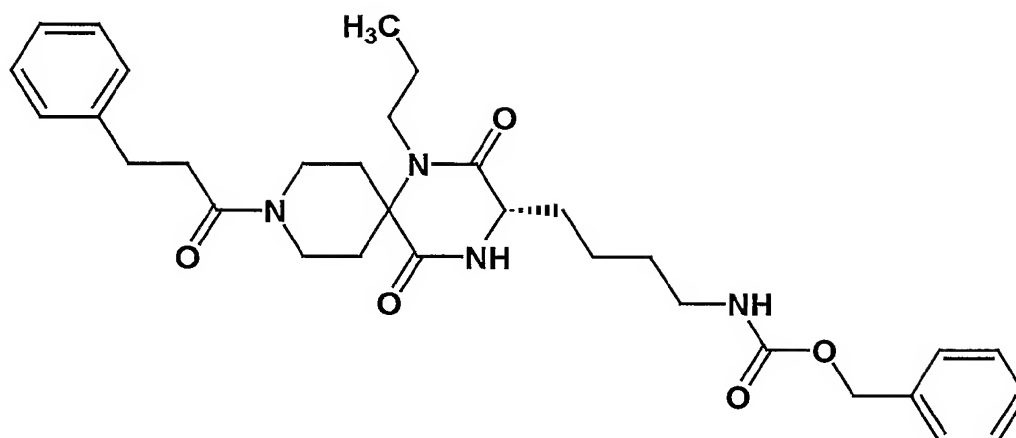
TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.33 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H),  
10 3.20-3.00 (m, 4H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.70-  
1.20 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)。

#### 実施例 21

- (3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (ベンジルカルボ  
15 ニルアミノ) ブチル) - 9 - (3 - フェニルプロパノイル) - 1, 4, 9 -  
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン





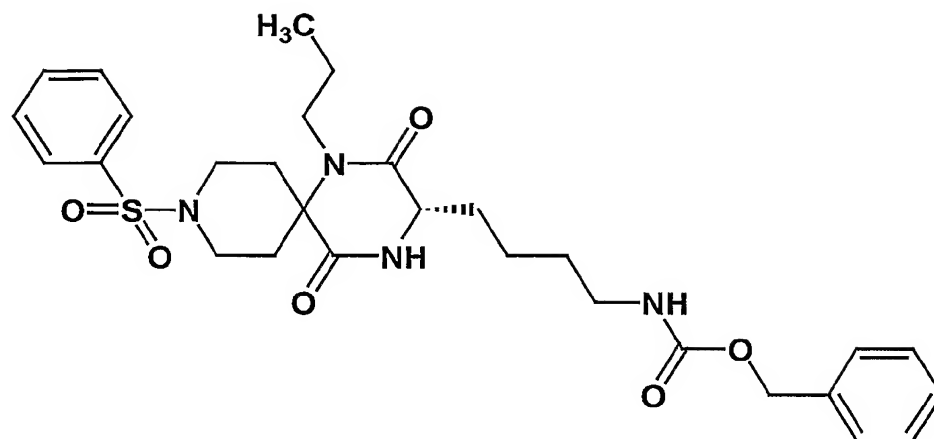
実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g) のジクロロエタン (0.2m l) 溶液に、  
ジイソプロピルエチルアミン (6  $\mu$  l)、3-フェニルプロパノイルクロラ  
イド (5  $\mu$  l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物  
5 をアミノメチル化ポリスチレン-2%ジビニルベンゼン共重合樹脂 (Nova  
Biochem、AM Resin、50 mg) に加え、ジクロロエタンで洗浄し、ろ過した。  
ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (14 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.70-3.55 (m,  
10 2H), 3.28-3.00 (m, 5H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 6H),  
1.65-1.40 (m, 6H), 0.90 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 21 (1)

(3S)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-(4-(ベンジルカルボ  
15 ニルアミノ)ブチル)-9-ベンゼンスルホニル-1,4,9-トリアザス  
ピロ[5.5]ウンデカン



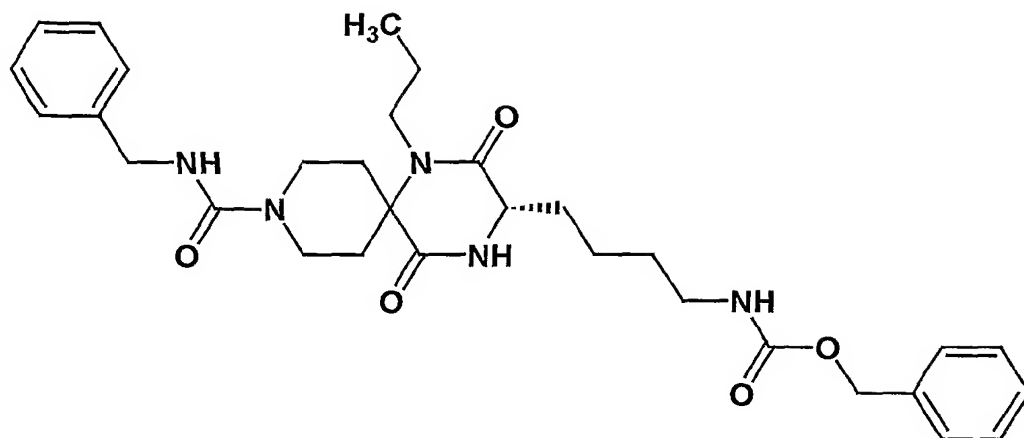
実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g)、ジイソプロピルエチルアミン (6  $\mu$  l) ベンゼンスルホニルクロライド (4.5  $\mu$  l) を用いて、実施例 2 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (1 6 m g) を得た。

5 T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.80 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.33 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.60-3.35 (m, 2H), 3.28-2.90 (m, 6H), 2.20-1.65 (m, 6H), 1.65-1.20 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 2 1 (2)

(3 S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (ベンジルカルボニルアミノ) ブチル) - 9 - ベンジルアミノカルボニル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

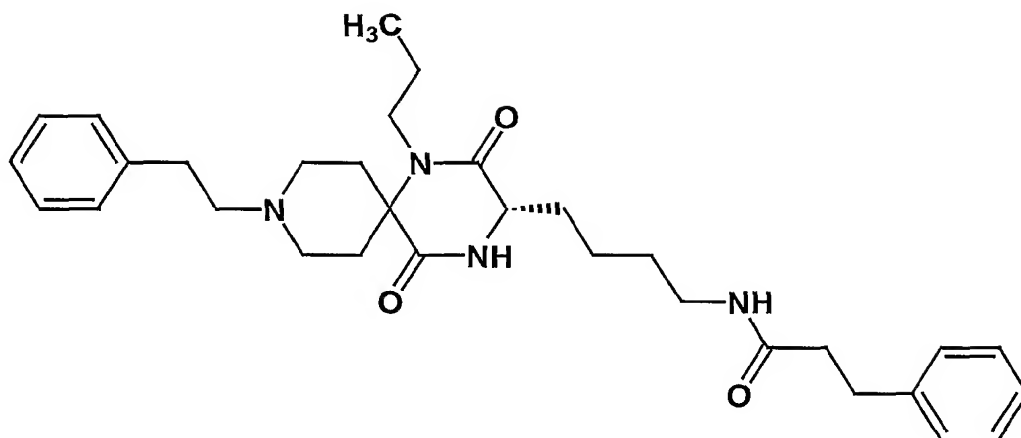


実施例 8 で製造した化合物 (0.01 g) とベンジルイソシアネート (4  $\mu$  l) を用いて、実施例 2 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (16 mg) を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.10-1.70 (m, 6H), 1.65-1.20 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 2 2

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (3 - フェニルプロパノイル) アミノブチル) - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



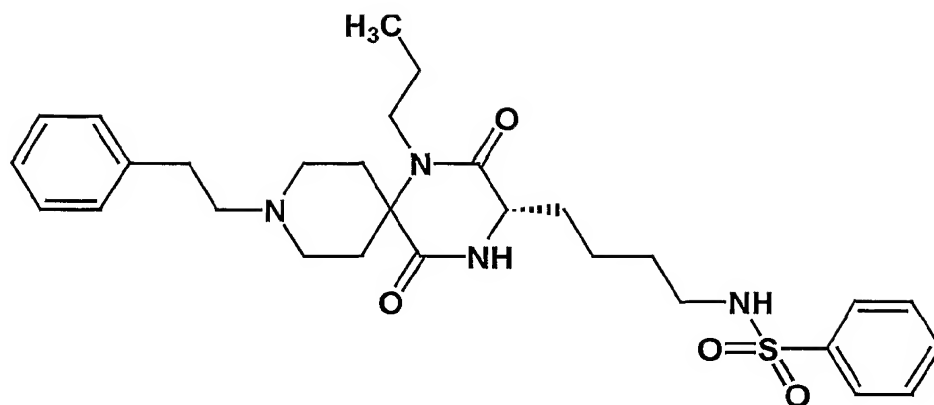
実施例 14 で製造した化合物 (5 m g) のジクロロエタン (0.5 m l) 溶液に、ピリジン (2  $\mu$  l)、3-フェニルプロパノイルクロライド (4  $\mu$  l) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを  
5 加え、予めメタノール (3 m l) で洗浄したイオン交換樹脂 (OASIS MCX、Waters、60 m g) に吸着させた。メタノール (2 m l) で洗浄し、10% トリエチルアミン-メタノール溶液 (2 m l) で溶出した。溶出液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.6 m g) を得た。

T.L.C : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 10H), 4.03 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 3H), 2.90-2.75 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.45 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.30-2.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.93 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 22 (1)

15 (3S) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-(4-ベンゼンスルホニルアミノブチル) - 9-(2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



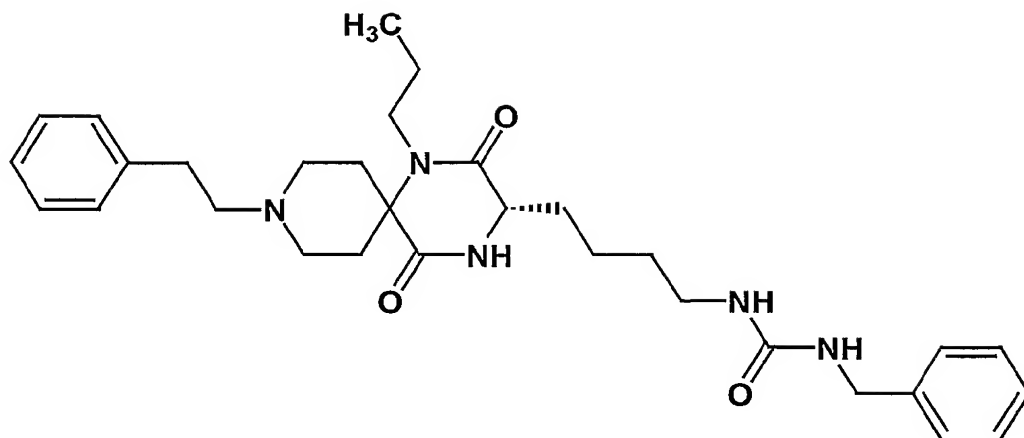
実施例 14 で製造した化合物 (5 mg)、ピリジン (2  $\mu$  l)、ベンゼン  
スルホニルクロライド (3  $\mu$  l) を用いて、実施例 22 と同様の操作をし、  
以下の物性値を有する本発明化合物 (4.4mg) を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.34-7.10 (m, 5H), 4.01 (t, J= 5.0  
Hz, 1H), 3.55-3.30 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.90-2.75 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 3H),  
2.30-2.00 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.94 (t, J= 7.4  
Hz, 3H)。

10

#### 実施例 22 (2)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (N - ベンジルカ  
ルバモイル) アミノブチル) - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 -  
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



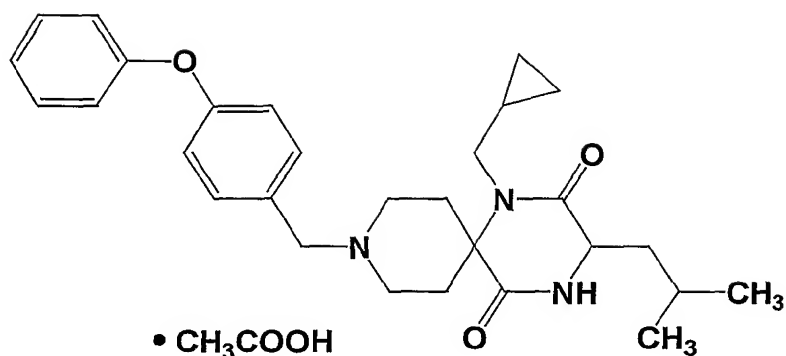
実施例 14 で製造した化合物 (5 mg)、ベンジルイソシアネート (3  $\mu$ l) を用いて、実施例 22 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (7 mg) を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 10H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 3.55-3.30 (m, 2H), 3.15 (t, J= 6.6 Hz, 3H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.90-2.75 (m, 3H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.35-2.05 (m, 2H), 2.02-1.70 (m, 4H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.93 (t, J= 7.4 Hz, 3H)。

10

### 実施例 23

1-シクロプロピルメチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-フェノキシフェニル)-1, 3, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・酢酸塩



参考例 2 で製造した樹脂 (3) (0.5 g) のテトラヒドロフラン/メタノール (1 : 1 ; 5 m l) の懸濁液に、N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン (0.396 g)、シクロプロピルメチルアミン (0.189 m l) および N-(  
 5 ーブチルオキシカルボニル) ロイシン (0.542 g) を加え、65℃で18時間  
 攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、樹脂をろ取した。得られた樹脂をジメ  
 チルホルムアミド (5 m l × 2 回)、塩化メチレン (5 m l × 2 回)、メタノ  
 ール (5 m l × 2 回) および塩化メチレン (5 m l × 2 回) で洗浄した。得  
 られた樹脂の塩化メチレン (5 m l) 懸濁液に、酢酸 (0.149 m l)、水素化  
 10 トリブチルスズ (0.351 m l) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラ  
 ジウム (0) 錯体 (50 m g) を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液か  
 ら樹脂をろ取し、塩化メチレン (5 m l × 4 回) およびジメチルホルムアミ  
 ド (5 m l × 3 回) で洗浄した。得られた樹脂 1 % 酢酸-ジメチルホルムア  
 ミド溶液 (5 m l) に懸濁し、そこに 4-フェニルオキシベンゾアルデヒド  
 15 (0.252 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.277 g) を加え、室  
 温で15時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、メタノール (5 m l × 1  
 回)、ジメチルホルムアミド (5 m l × 3 回)、メタノール (5 m l × 4 回)  
 および塩化メチレン (5 m l × 4 回) で洗浄した。得られた樹脂を、50 %  
 トリフルオロ酢酸-塩化メチレン (5 m l) 溶液に懸濁し、室温で5分間攪  
 20 拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂を再度50 % トリフルオロ酢酸-  
 塩化メチレン溶液 (5 m l) に懸濁し、室温で30分間攪拌した。反応溶液

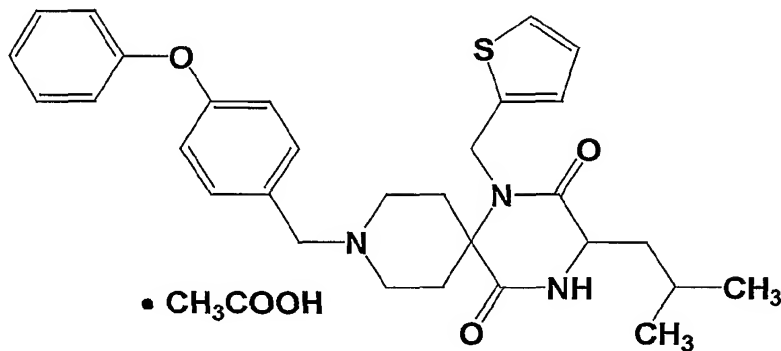
からろ取した樹脂を、塩化メチレン（5 m l × 3 回）、1.25M酢酸－トルエン  
 溶液（5 m l × 3 回）で洗浄した。得られた樹脂を 1.25M酢酸－トルエン溶  
 液（5 m l）に懸濁し、90℃で23時間攪拌した。反応溶液をろ過し、得  
 られた樹脂をクロロホルム－メタノール（1：1；2 m l × 2 回）で洗浄し  
 5 た。ろ液と洗浄液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（274 m  
 g）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.40（クロロホルム：メタノール＝20：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 7.49 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 4.33  
 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.45-  
 10 2.10 (m, 4H), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COOH), 1.97-1.58 (m, 4H), 0.94 (d, J= 6.0 Hz, 6H),  
 0.51 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)。

### 実施例 23（1）

1－（チオフエン－2－イルメチル）－2，5－ジオキソ－3－（2－メチ  
 ルプロピル）－9－（4－フェノキシフェニル）－1，3，9－トリアザス  
 15 ピロ[5.5]ウンデカン・酢酸塩



参考例 2 で製造した樹脂（3）（0.5 g）、N－アリルオキシカルボニル－  
 4－ピペリドン（0.396 g）、チオフエン－2－イルメチルアミン（0.205 m l）  
 20 および N－（t－ブチルオキシカルボニル）ロイシン（0.542 g）、4－フェニ



ルオキシベンゾアルデヒド (0.252 g) を用いて、実施例 23 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (274 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.91 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (dd, J= 8.1, 4.5 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.97-1.58 (m, 3H), 0.94 (d, J= 6.0 Hz, 6H)。

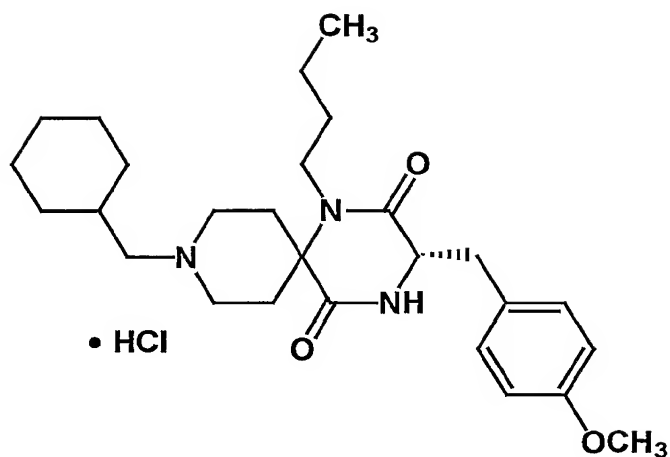
#### 実施例 24 (1) ~ 24 (119)

10 参考例 2 で製造した樹脂 (3) および N-アリルオキシカルボニル-4-  
 ピペリドンと、n-プロピルアミンおよび N-(t-ブチルオキシカルボニル)  
 ロイシンの代わりにそれぞれ相当する化合物を用いて、参考例 3 → 参考  
 例 4 と同様の操作をし、さらに 3, 5-ジメチル-1-フェニル-4-ホル  
 ミルピラゾールの代わりに、相当する化合物を用いて、参考例 5 → 参考例 6  
 15 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 24 (1)

(3S)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(4-メトキシフェニルメ  
 チル)-9-シクロヘキシルメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]

20 ウンデカン・塩酸塩

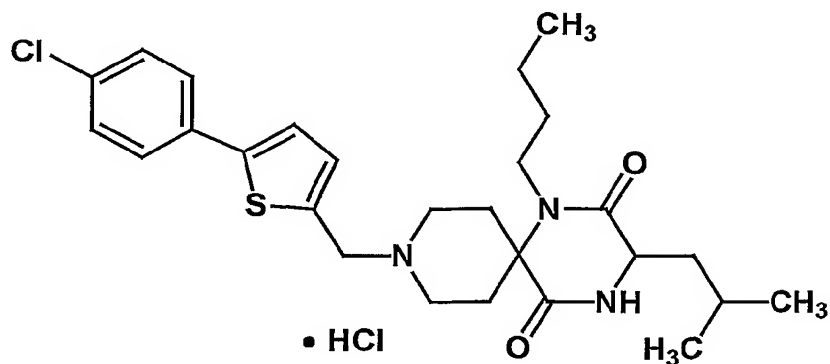


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 4.5, 3.6 Hz, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.49-3.30 (m, 3H), 3.25 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H),  
 5 3.23-3.10 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H),  
 2.05 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 7H), 1.56-1.14 (m, 7H), 1.09-0.91 (m, 5H), 0.26 (m, 1H)。

#### 実施例 24 (2)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-  
 10 (4-クロロフェニル)チオフェン-5-イルメチル)-1,4,9-トリ  
 アザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



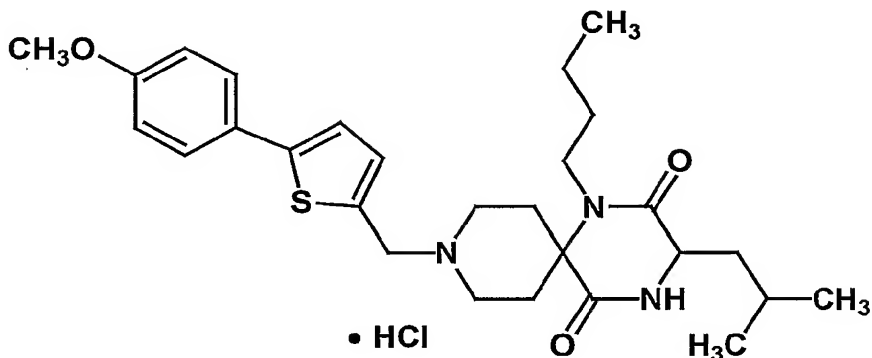
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.61 (brs, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.72 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.50-2.12 (m, 4H), 1.89-1.45 (m, 5H), 1.45-1.28 (m, 2H), 1.13-0.89 (m, 9H)。

5

#### 実施例 2 4 (3)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-(4-メトキシフェニル)チオフェン-5-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

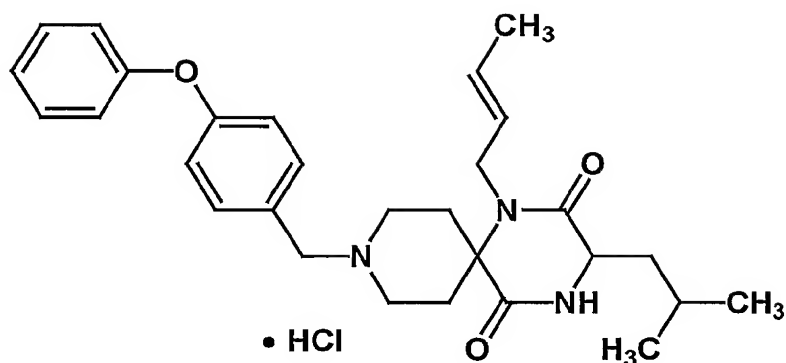
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.58 (brs, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.71 (m, 5H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.49-2.12 (m, 4H), 1.90-1.45 (m, 5H), 1.45-1.28 (m, 2H), 1.03-0.88 (m, 9H)。

15

#### 実施例 2 4 (4)

1-(2E)-2-ブテニル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

20

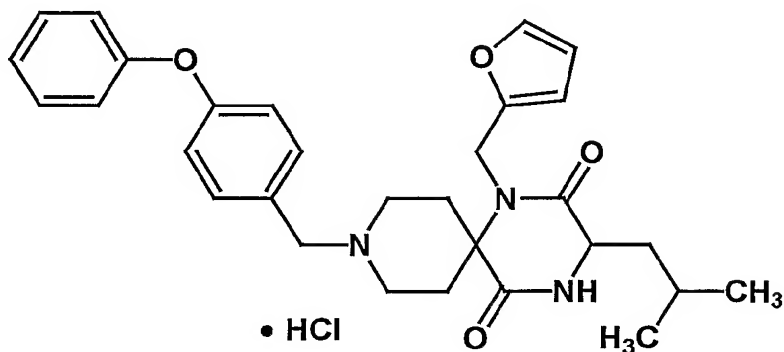


T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H),  
 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.52-5.38 (m, 1H),  
 5 4.33 (s, 2H), 4.15-3.93 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H),  
 3.55-3.42 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.90-1.57 (m, 3H), 1.65 (dd,  
 J = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (5)

10 1 - (フラン-2-イルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2-メチルプロピル) - 9 - (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

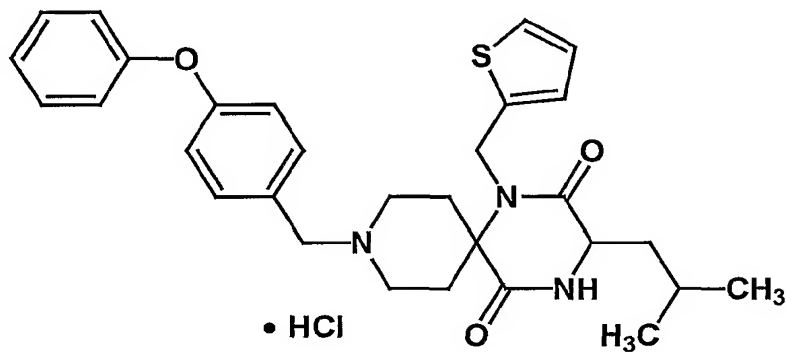
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz,

1H), 7.09-6.99 (m, 4H), 6.33 (m, 1H), 6.28 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.65-2.38 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 24 (6)

1 - (チオフェン-2-イルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3 - (2-メチルプロピル) - 9 - (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, J= 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 5H), 6.91 (dd, J= 5.1, 3.3 Hz, 1H), 4.92 (brs, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.11 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.95-1.59 (m, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 6H)。

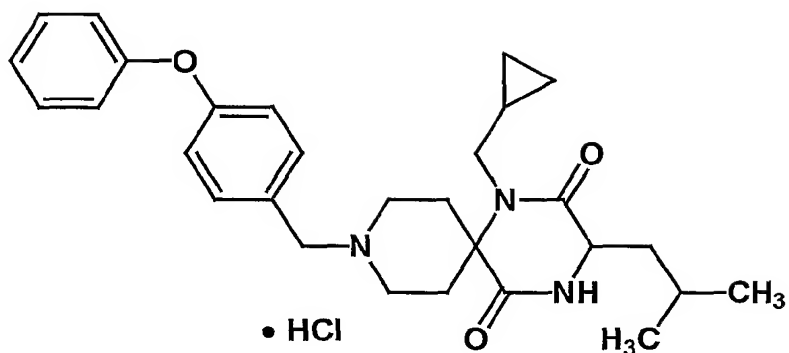
15

#### 実施例 24 (7)

1-シクロプロピルメチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ

20

## ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

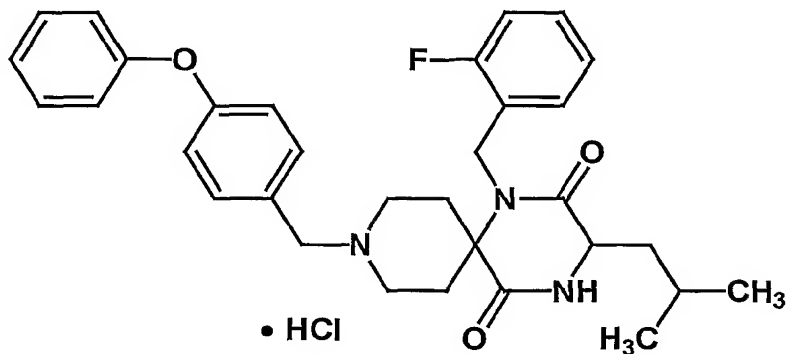


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.95-1.58 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.42-0.34 (m, 2H)。

## 10 実施例 24 (8)

1 - (2-フルオロフェニルメチル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - (2-メチルプロピル) - 9 - (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

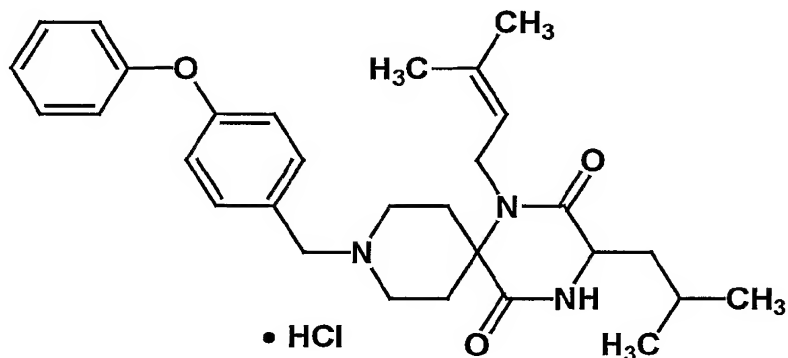


T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 1H),  
7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 4H), 4.80 (brs, 2H), 4.30 (s,  
2H), 4.18 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.50-2.30  
5 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 3H), 1.94-1.62 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

#### 実施例 24 (9)

1 - (3-メチル-2-ブテニル) - 2, 5-ジオキソ-3-(2-メチル  
プロピル) - 9-(4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-ト  
10 リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



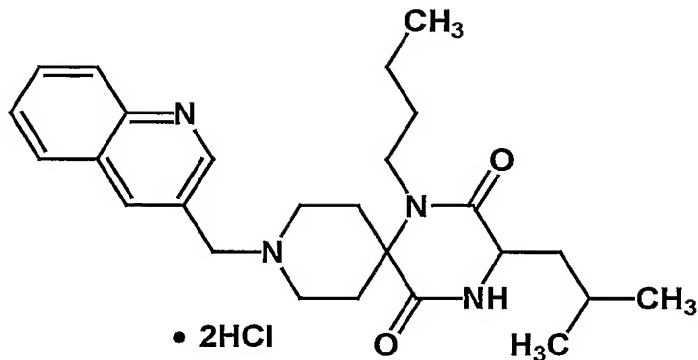
T L C : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz,  
1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 4.97 (br, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 4.02 (dd, J =  
15 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.30-2.08  
(m, 2H), 1.90-1.56 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94  
(d, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (10)

20 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル) - 9-(キノ

リンー 3-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

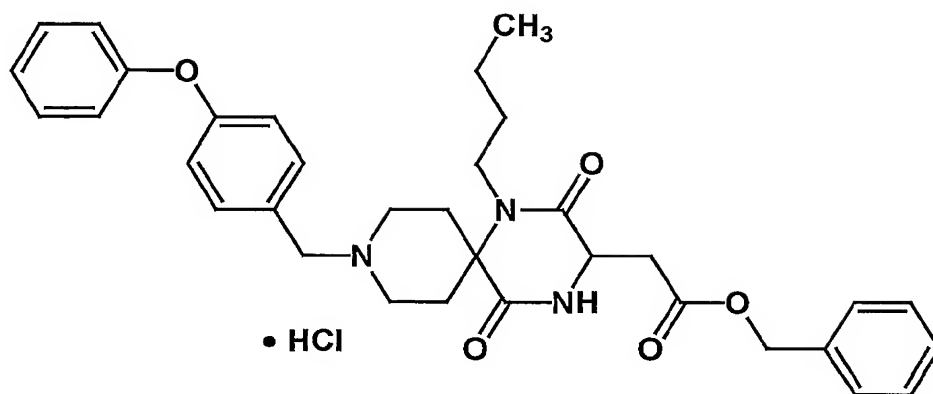
- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.52 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 9.35 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.05-0.83 (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 24 (11)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



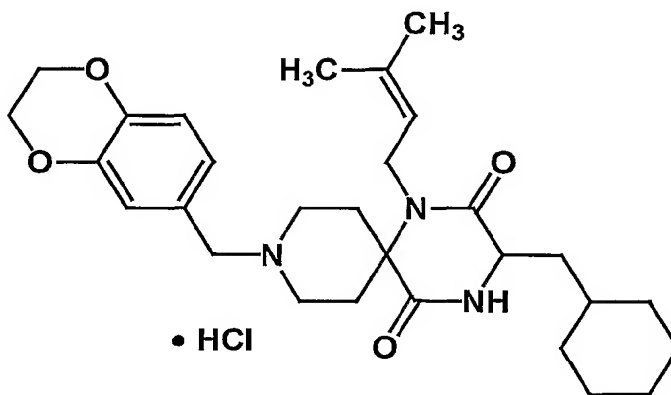


TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.05 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.08 (dd, J=17.7, 4.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=17.7, 3.0 Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (12)

- 10 1 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



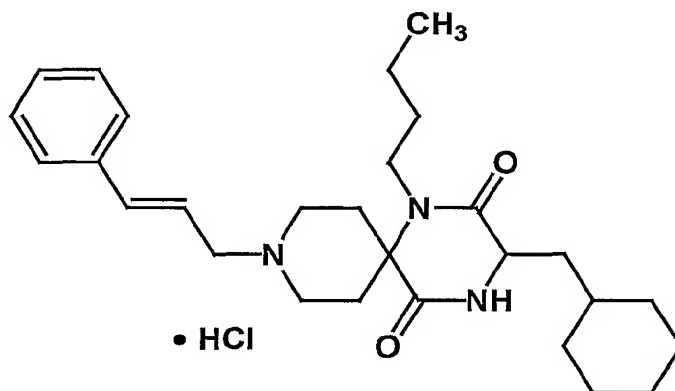
TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.43-2.08 (m, 4H), 1.84-1.42 (m, 13H), 1.38-1.12 (m, 4H), 1.04-0.85 (m, 2H)。

5

#### 実施例 2 4 ( 1 3 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-((2E)-3-フェニル-2-プロペニル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

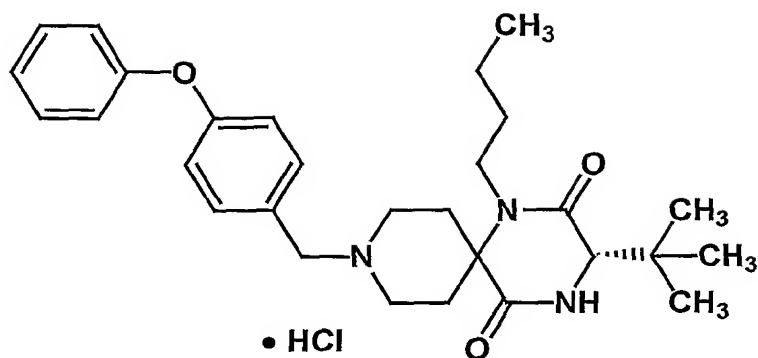
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53-7.48 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.95 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J= 16.2, 8.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.42-2.18 (m, 4H), 1.82-1.14 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

15

#### 実施例 2 4 ( 1 4 )

(3S)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(1, 1-ジメチルエチル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

20

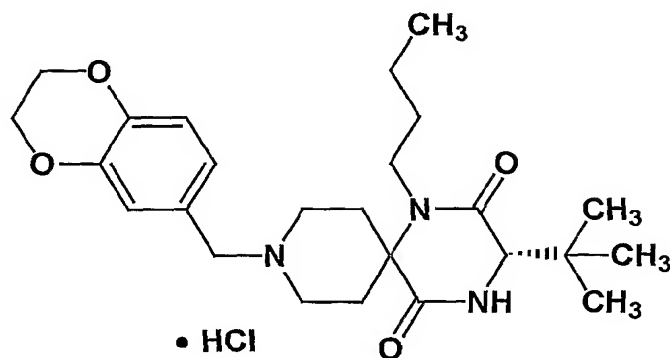


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H),  
 7.08-7.02 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.45 (m,  
 5 2H), 2.13 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz,  
 3H)。

#### 実施例 24 (15)

(3S)-1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2,5-dioxo-3-(1,1-dimethylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylmethyl chloride · HCl



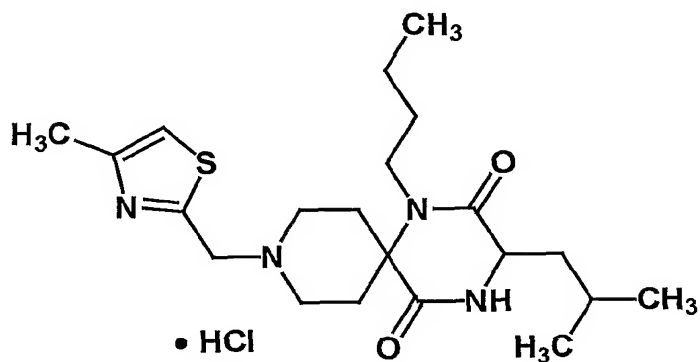
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.07 (m, 1H), 6.99 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 8.0 Hz, 1H),  
 15 4.26 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.42 (m, 2H),

2.11 (m, 2H), 1.64-1.5 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 1 6 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-  
5 メチルチアゾール-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

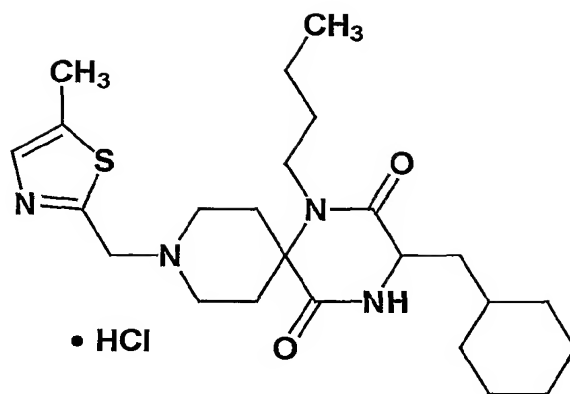


TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 8.0, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (m,  
10 2H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.85-  
1.52 (m, 5H), 1.38 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d,  
J= 6.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 1 7 )

15 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(5-メ  
チルチアゾール-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩



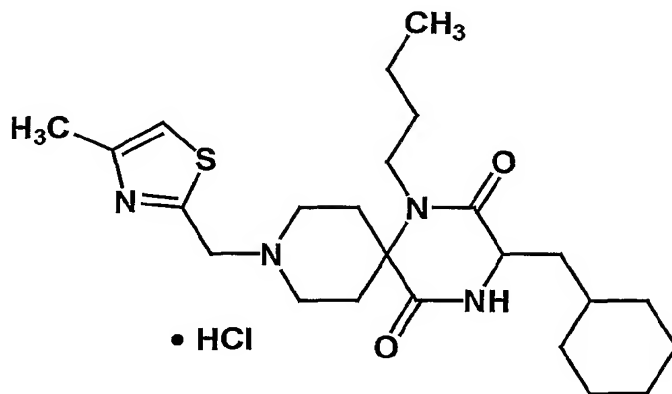
TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H),  
 3.98-3.86 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.48 (s,  
 5 3H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.84-1.18 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (18)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-メ  
 チルチアゾール-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・塩酸塩



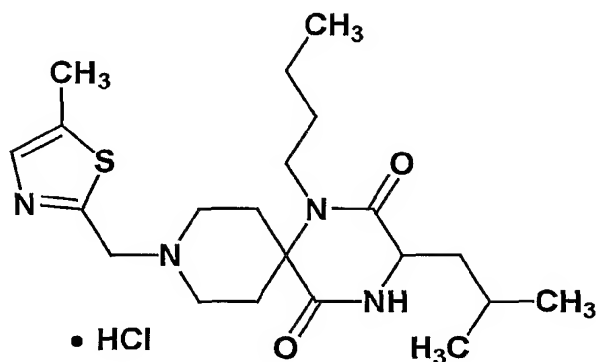
TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.3, 4.5 Hz, 1H),  
 3.96-3.82 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.56-2.36 (m,

2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.80-1.12 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (19)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(5-  
5 メチルチアゾール-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

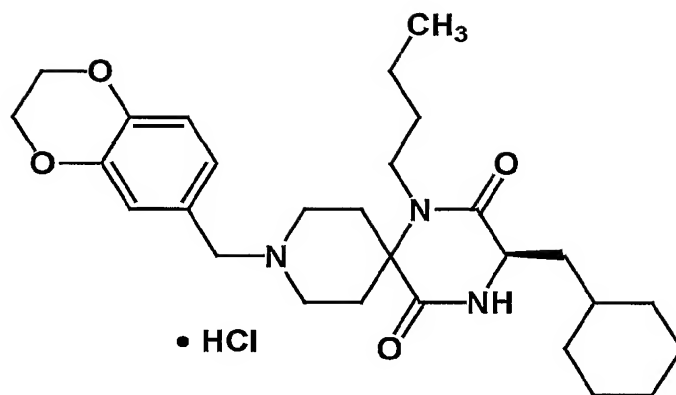


TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63 (s, 1H), 4.69 (brs, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H),  
10 3.99-3.83 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.33 (m,  
2H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.88-1.46 (m, 5H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (20)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9  
15 -(1, 4-ベンゾジオキサネ-6-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.04 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H),  
 5 3.46 (m, 4H), 2.39-2.11 (m, 4H), 1.78-1.17 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

H P L C 条件

使用したカラム : YMC CHIRAL-CD BR、0.46 × 25cm、YMC、DB12S05-2546WTI ;

10 使用した流速 : 0.5mL / min ;

使用した溶媒

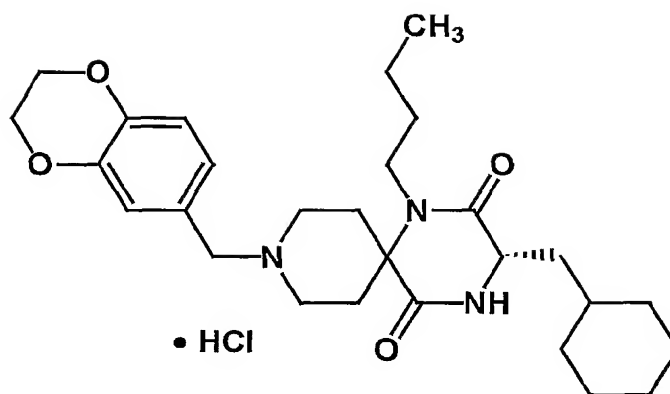
A液 : 0.1Mリン酸二水素カリウム水溶液、B液 : アセトニトリル (A : B = 84 : 16) ;

使用したUV : 235 nm ;

15 保持時間 : 18 min。

#### 実施例 24 (21)

(3S)-1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)piperidine-2,5-dione-3-cyclohexylmethyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylmethylether  
 20 スピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.04 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.39-2.11 (m, 4H), 1.78- 1.17 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H).

HPLC条件

使用したカラム：YMC CHIRAL-CD BR、0.46×25cm、YMC、DB12S05-2546WTI；

10 使用した流速：0.5mL/min；

使用した溶媒

A液：0.1Mリン酸二水素カリウム水溶液、B液：アセトニトリル（A：B＝84：16）；

使用したUV : 235 nm ;

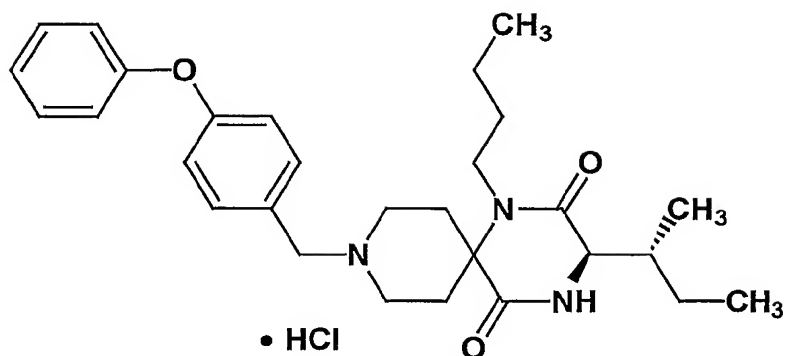
15 保持時間：20 min。

### 实施例 24 (22)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリ

20 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



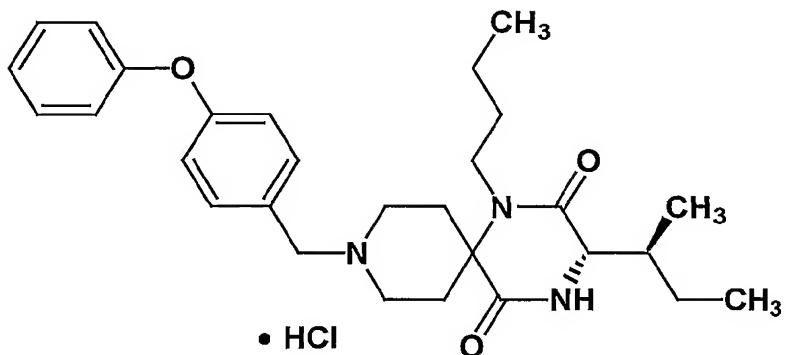


TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53- 3.44 (m, 4H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.61-1.21 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 9H)。

### 实施例 24 (23)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 S ) - 1 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - フェニルオキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩



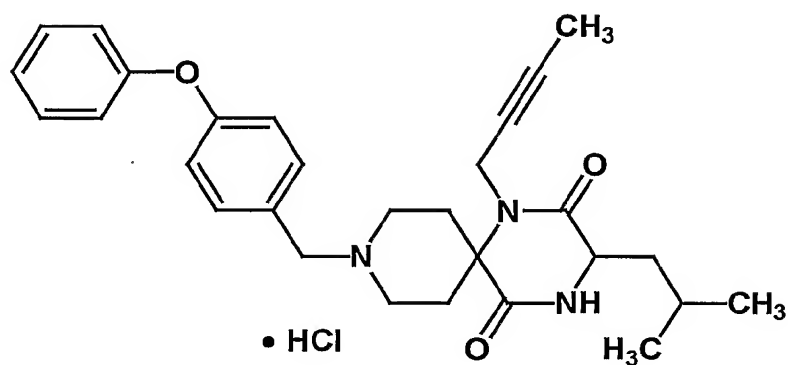
TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H),  
15 7.08-7.01 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H),

3.53- 3.44 (m, 4H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.61-1.21 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 9H)。

#### 実施例 2 4 ( 2 4 )

- 5 1 - ( 2 - ブチニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - フェニルオキシフェニルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

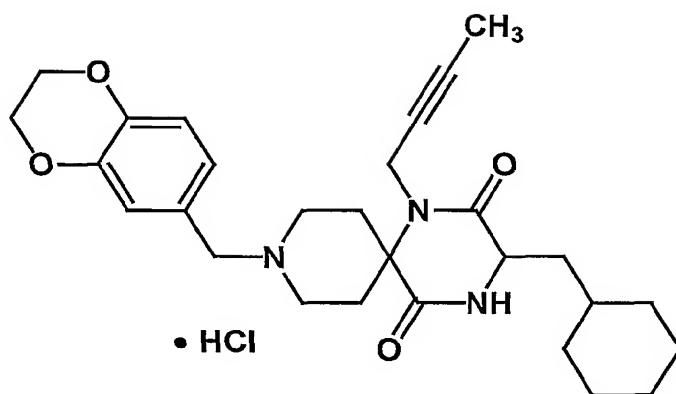


T L C : R f 0.70 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 4.33 (brs, 2H), 4.28-4.10 (m, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.89-1.57 (m, 6H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 2 4 ( 2 5 )

1 - ( 2 - ブチニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - ( 1 , 4 - ベンゾジオキサネ - 6 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

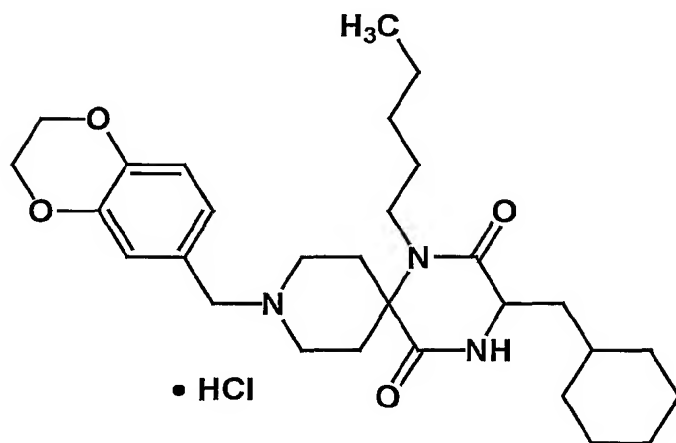


T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.18 (brs, 2H), 4.07 (dd, J= 6.9, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.85-1.42 (m, 11H), 1.38-1.13 (m, 3H), 1.04-0.85 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (26)

1-ペンチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

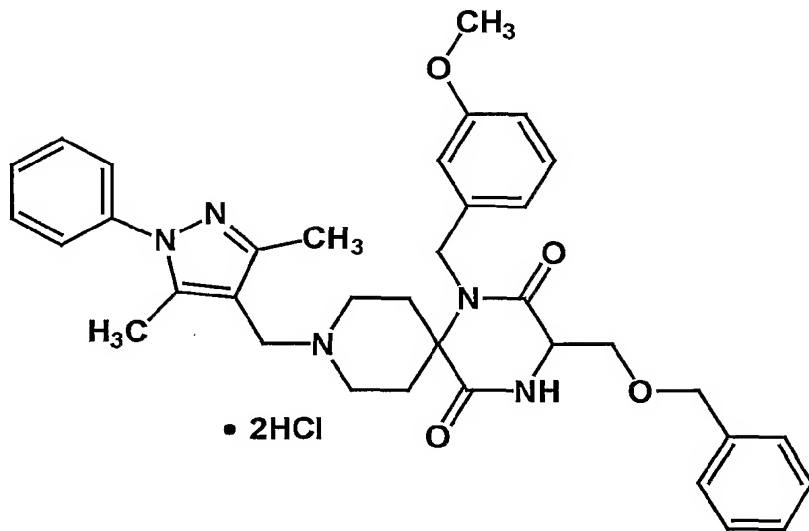
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.22 (brs, 2H), 4.03 (dd, J= 7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.52-3.33 (m, 4H), 2.43-2.07 (m, 4H), 1.83-1.42 (m, 9H), 1.41-1.13 (m, 8H), 1.04-0.85 (m, 5H).

5

### 实施例 24 (27)

1- (3-メトキシフェニルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3- (ベンジル  
オキシメチル) - 9- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-  
イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸

10 盐

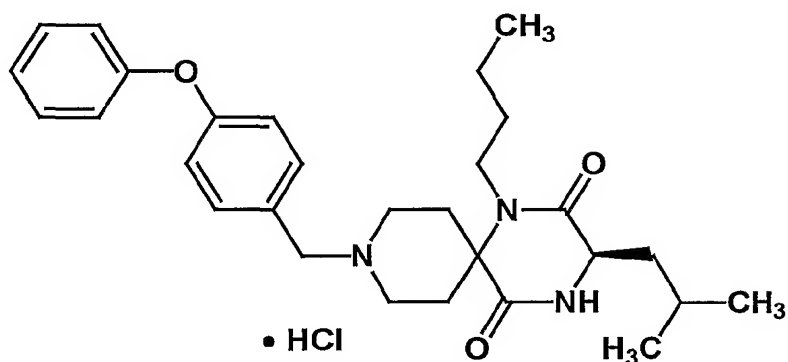


TLC : Rf 0.45 (クロロホルム：メタノール=1.0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.43 (m, 5H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.14 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.72 (m, 3H), 4.96-4.70 (m, 2H), 4.60 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (dd, J= 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.58-2.05 (m, 10H).

## 実施例 24 (28)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
 5 [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05  
 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H),  
 10 3.85-3.72 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 4H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.84-  
 1.20 (m, 7H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

H P L C 条件

使用したカラム : CHIRALCEL OD-R、0.46 × 25cm、DAICEL、ODR0CE-HD028 ;

使用した流速 : 0.4mL / min ;

15 使用した溶媒

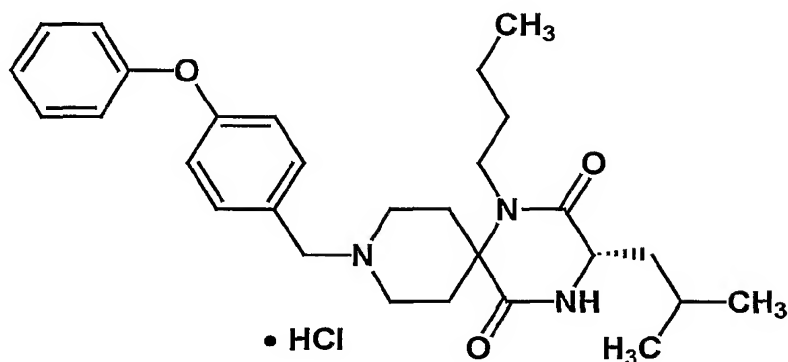
A液 : 0.2Mリン酸二水素カリウム水溶液、B液 : アセトニトリル (A : B =  
 64 : 36) ;

使用したUV : 235 nm ;

保持時間 : 30 min。

実施例 24 (29)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05  
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H),  
3.86-3.72 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.80-  
1.30 (m, 7H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

HPLC 条件

使用したカラム : CHIRALCEL OD-R、0.46 × 25cm、DAICEL、ODR0CE-HD028 ;

使用した流速 : 0.4 mL / min ;

使用した溶媒

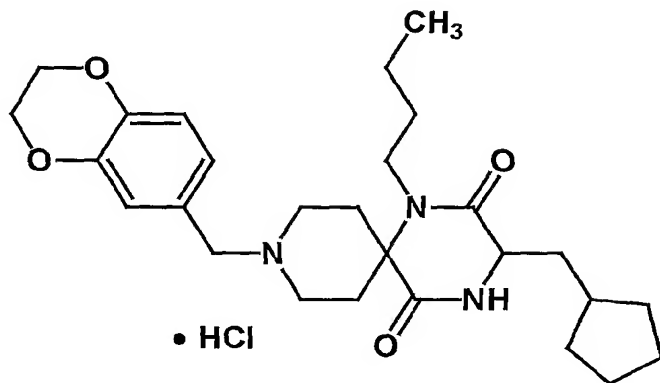
15 A液 : 0.2Mリン酸二水素カリウム水溶液、B液 : アセトニトリル (A : B =  
64 : 36) ;

使用したUV : 235 nm ;

保持時間 : 28 min。

20 実施例 24 (30)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロペンチルメチル-9-(1,4-ベンゾジオキサソ-6-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

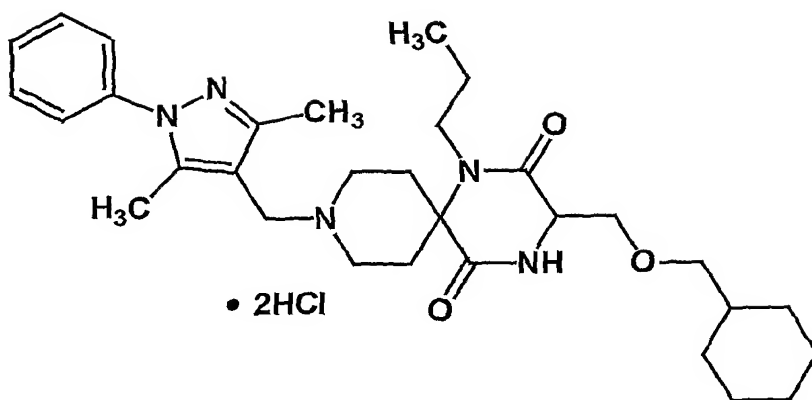


5 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.59 (m, 6H), 1.36 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 24 (31)

1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-(シクロヘキシルメチルオキシメチル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

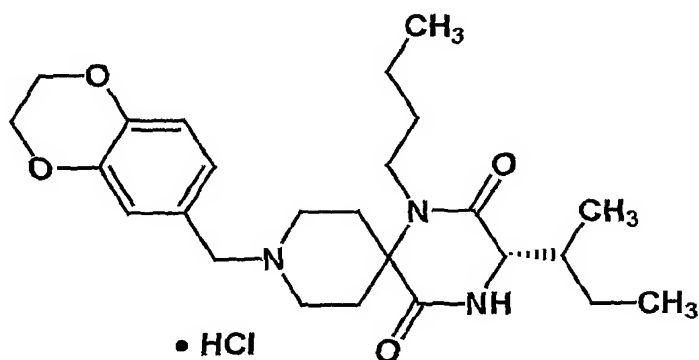


TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.46(m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.25 (d, J= 6.5 Hz, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.21 (m, 4H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.88 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (32)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (1 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

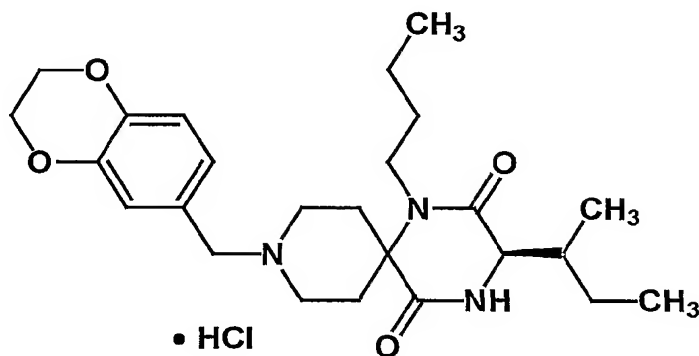
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06-6.90 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (d, J= 3.3 Hz,



1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 2.56-2.30 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.54-1.00 (m, 7H), 0.99 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.91 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 24 (33)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (1 - メチルプロピル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



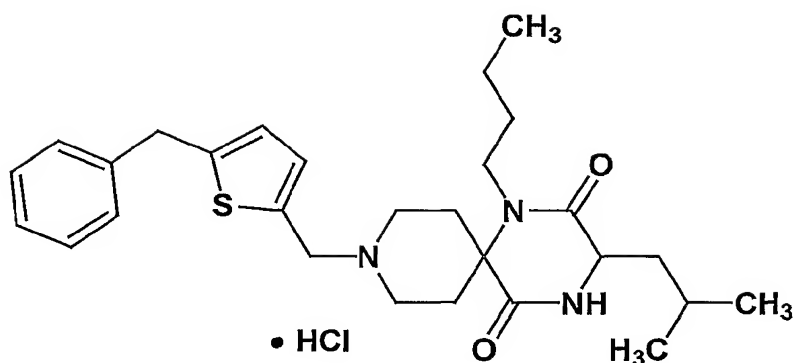
10 TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.06-6.91 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.62-1.17 (m, 7H), 0.99 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 24 (34)

1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (5 - フェニルメチルチオフェン - 2 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

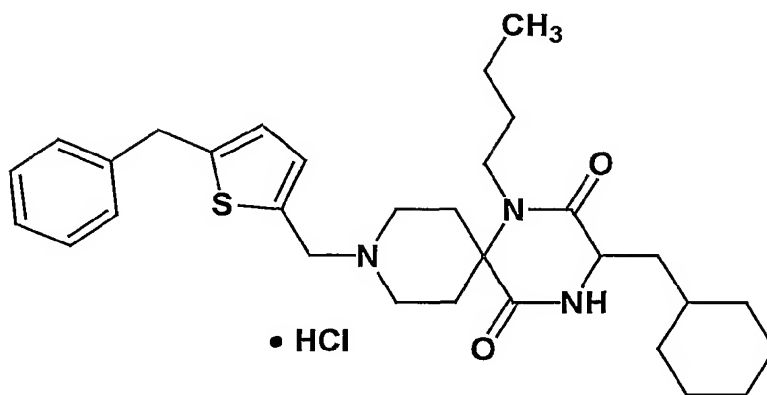


T L C : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32-7.21 (m, 5H), 7.17 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H),  
 5 3.56-3.44 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.42-2.14 (m, 4H), 1.84-1.30 (m, 7H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (35)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(2-フェニルメチルチオフェン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ  
 10 [5.5]ウンデカン・塩酸塩



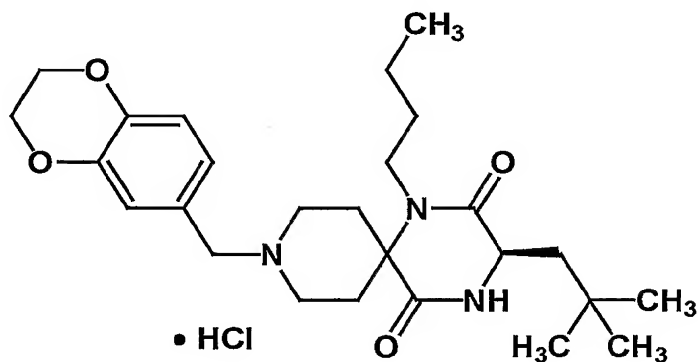
T L C : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32-7.21 (m, 5H), 7.18 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 3.6$  Hz,

1H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.44-2.08 (m, 4H), 1.81-1.07 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

#### 5 実施例 24 (36)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

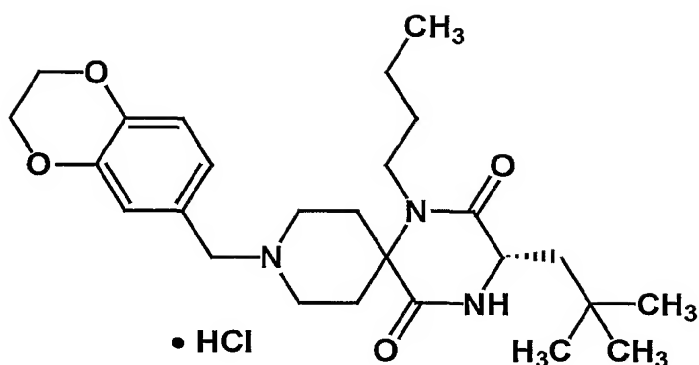


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 24 (37)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

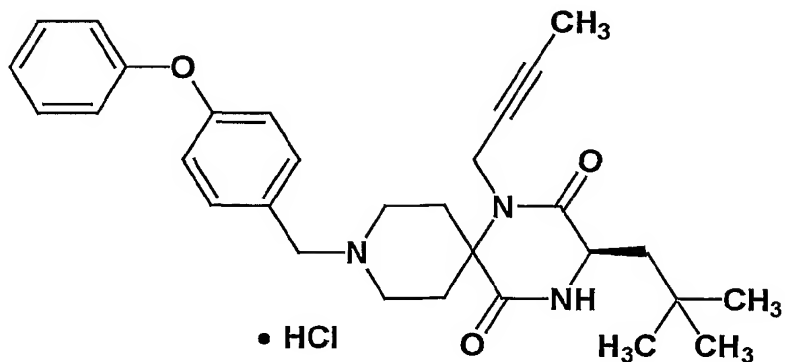


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.05 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.83-3.63 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (38)

10 (3R) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 9 - (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

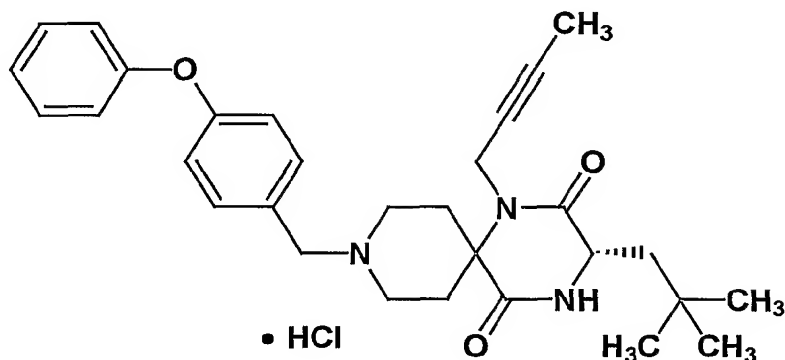
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t,

J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (brs, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 4.03 (dd, J= 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.03 (dd, J= 14.4, 3.3 Hz, 1H), 1.75 (brs, 3H), 1.56 (dd, J= 14.4, 6.9 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)。

5

#### 実施例 24 (39)

(3S) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 9 - (4-フェニロキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (brs, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 4.03 (dd, J= 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.03 (dd, J= 14.4, 3.3 Hz, 1H), 1.75 (brs, 3H), 1.56 (dd, J= 14.4, 6.9 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)。

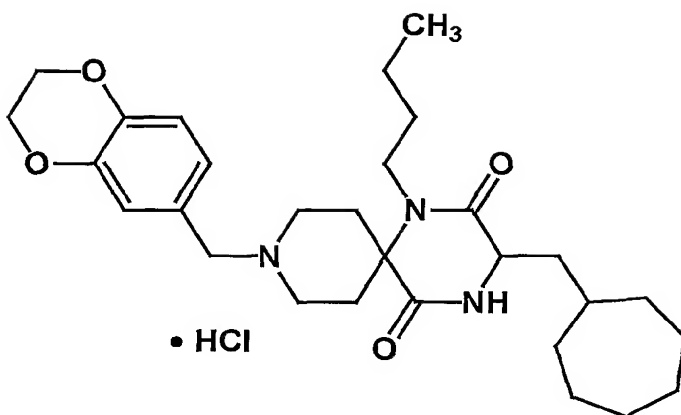
15

#### 実施例 24 (40)

1-ブチル - 2, 5-ジオキソ - 3-シクロヘプチルメチル - 9 - (1, 4-ベンゾジオキサ - 6-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]

20

## 5] ウンデカン・塩酸塩

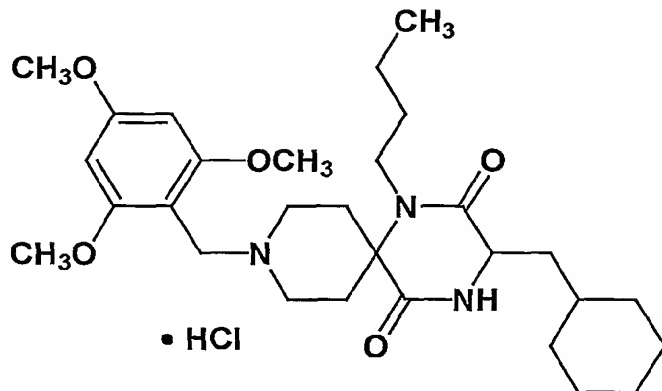


TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.37-2.11 (m, 4H), 1.80-1.49 (m, 15H), 1.36 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

## 実施例 24 (41)

- 10 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



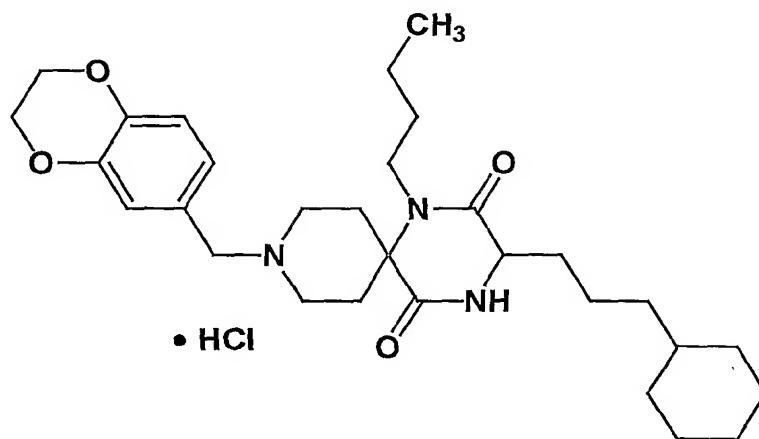
TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.31 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.54-3.33 (m, 4H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.84-1.12 (m, 15H), 1.06-0.85 (m, 5H)。

5

#### 実施例 24 (42)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(3-シクロヘキシルプロピル)-9-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

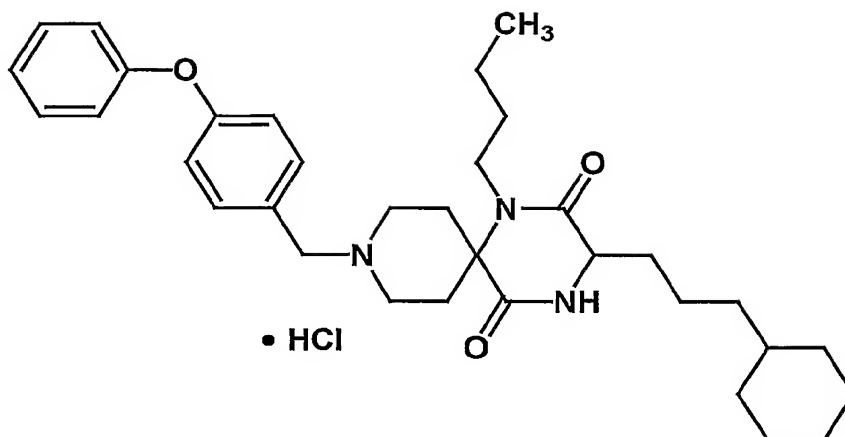
TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.05-6.91 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.04 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.44-2.08 (m, 4H), 1.90-1.16 (m, 19H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

15

#### 実施例 24 (43)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(3-シクロヘキシルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

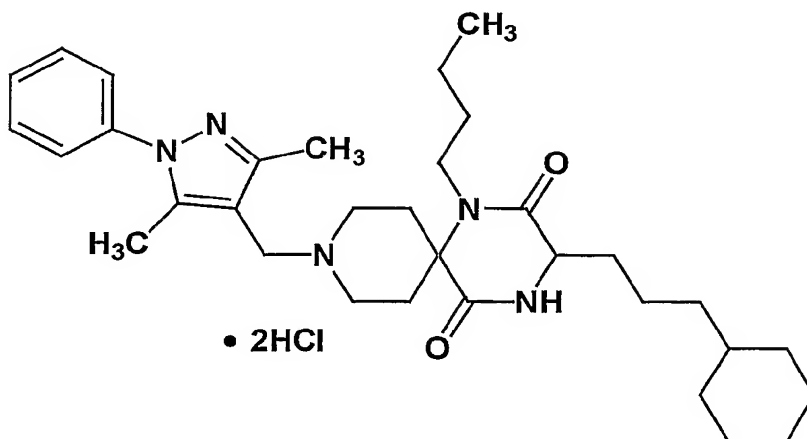


TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53-7.49 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.48-2.12 (m, 4H), 1.86-1.10 (m, 19H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (44)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(3-シクロヘキシルプロピル)-9-  
 10 - (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,  
 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



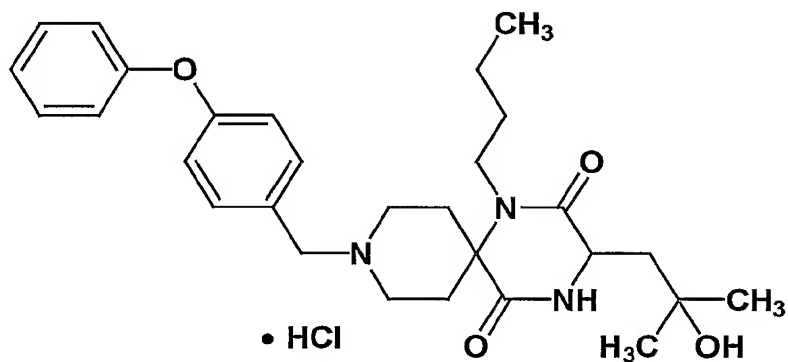


T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.45 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.63-3.37 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 7H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 1.23 (m, 6H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.89 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (45)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩



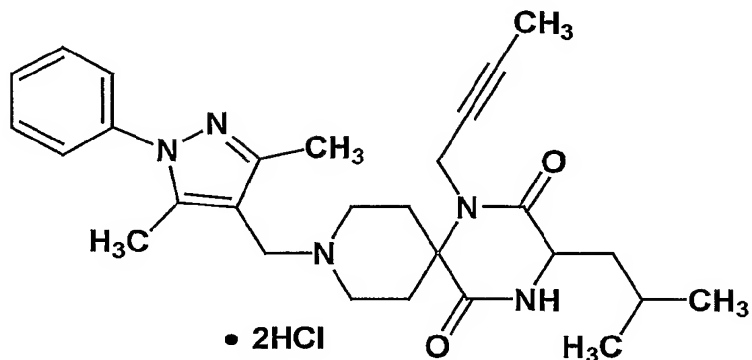
T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 4.32 (brs, 2H), 4.29 (dd, J= 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 4H), 2.46-2.21 (m, 4H), 2.18 (dd, J= 14.4, 3.0 Hz, 1H), 1.75 (dd, J= 14.4, 9.9 Hz, 1H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (46)

1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-

9- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

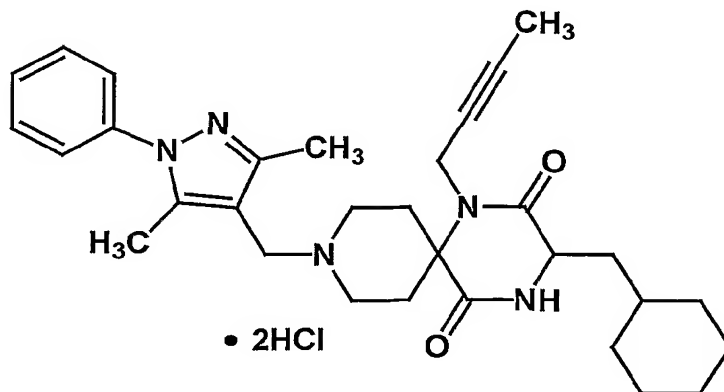


TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.61-7.45 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.31-4.18 (m, 2H), 4.06 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.92-1.59 (m, 6H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H).

#### 10 実施例 24 (47)

1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

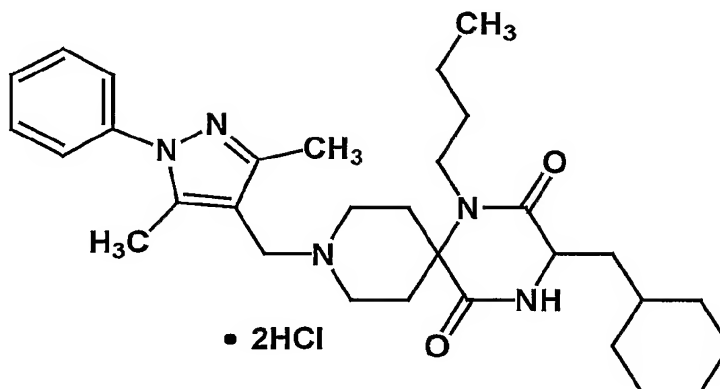


T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.60-7.43 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 10H), 1.59-1.43 (m, 1H), 1.38-1.12 (m, 3H), 1.06-0.87 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (48)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



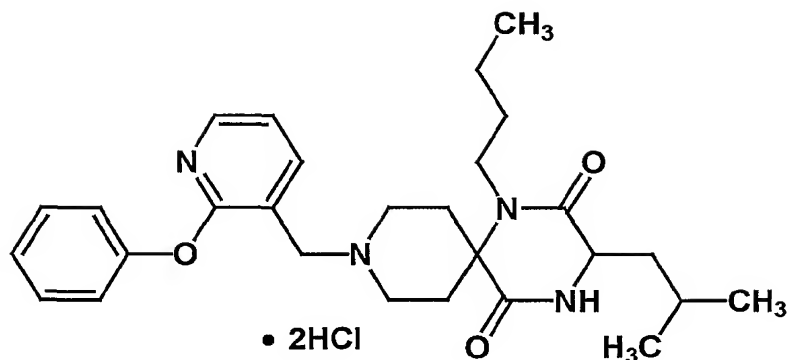
T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63-7.48 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.07 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (49)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-フェニルオキシピリジン-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ

## [ 5 . 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

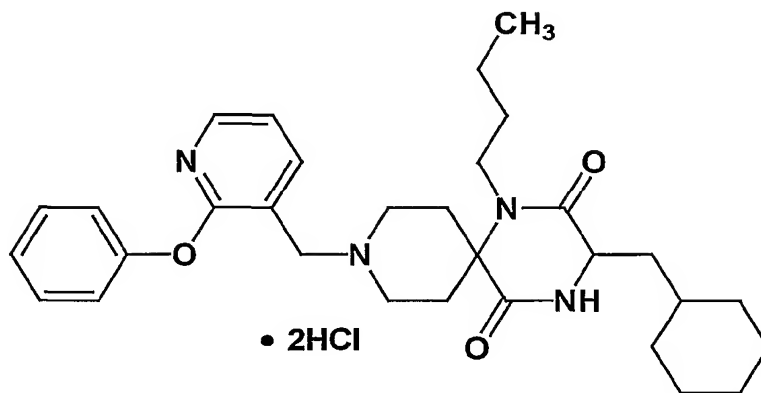


T L C : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.19 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.54-2.16 (m, 4H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 2 4 ( 5 0 )

- 10 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(2-フェニルオキシピリジン-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



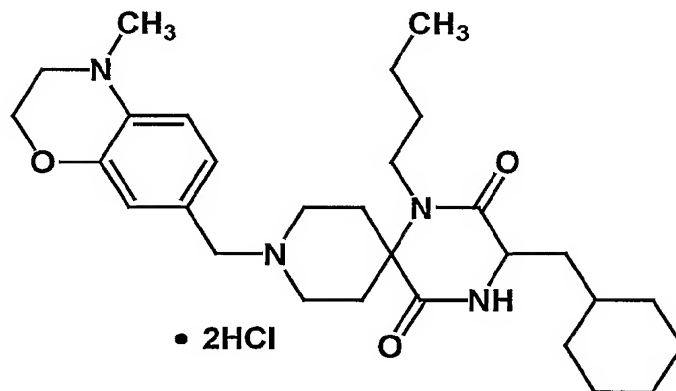
T L C : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95-0.84 (m, 2H)。

5

#### 実施例 2 4 ( 5 1 )

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-メチルベンゾモルホリン-7-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・2 塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

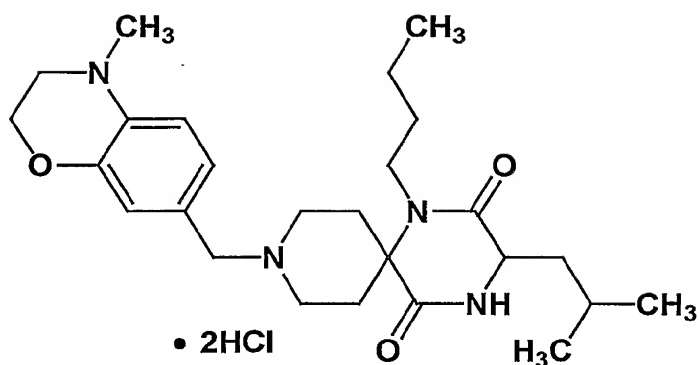
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.93 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.38-2.06 (m, 4H), 1.78-1.63 (m, 8H), 1.63-1.42 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 6H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 2 4 ( 5 2 )

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-メチルベンゾモルホリン-7-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・2 塩酸塩

20

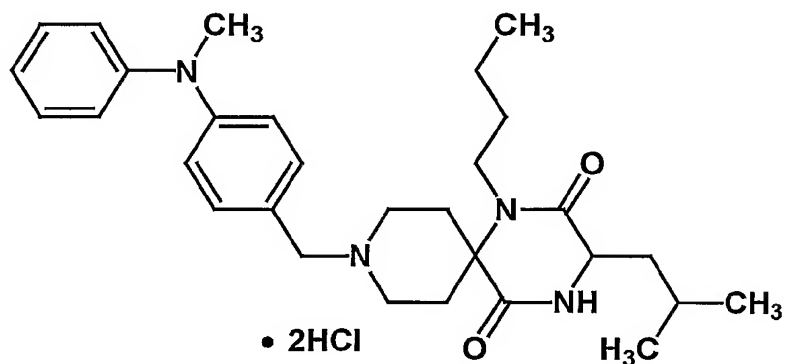


T L C : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H),  
 4.31-4.29 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H),  
 5 3.47-3.34 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.84-1.75 (m,  
 1H), 1.71-1.46 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (53)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-  
 10 (N-メチル-N-フェニルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリ  
 アザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



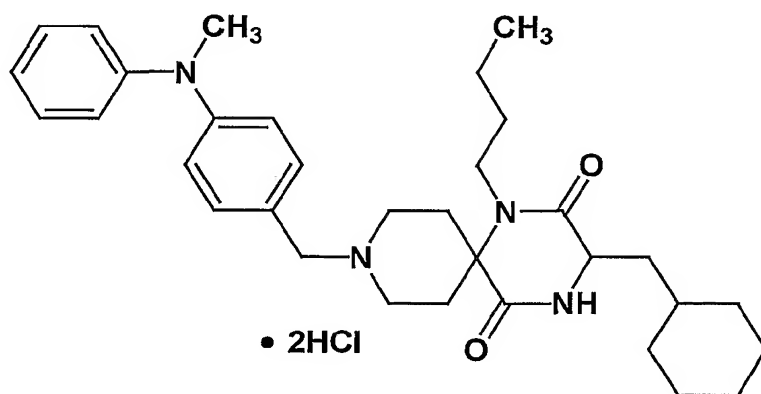
T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.28 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.94-6.86 (m, 2H), 4.23  
 15 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.63 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.31 (s,

3H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.90-1.42 (m, 5H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (54)

- 5 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

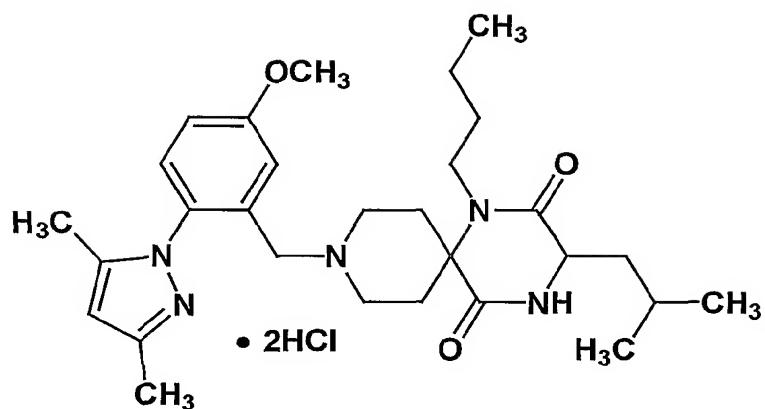


TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.28 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.66 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.44-2.07 (m, 4H), 1.84-1.40 (m, 10H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.06-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 24 (55)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

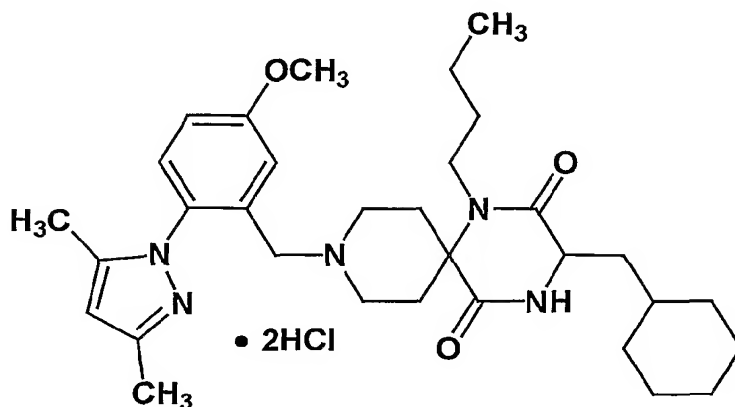


TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J= 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H),  
 5 3.74 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.22 (m, 2H),  
 1.86-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (56)

- 10 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩



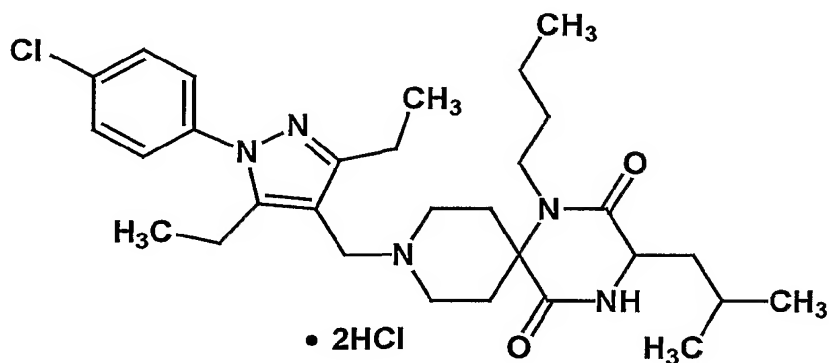


TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J= 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.06 (dd, J= 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (m, 2H),  
 5 1.80-1.16 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (57)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3,  
 5-ジエチル-1-(4-クロロフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)  
 10 -1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



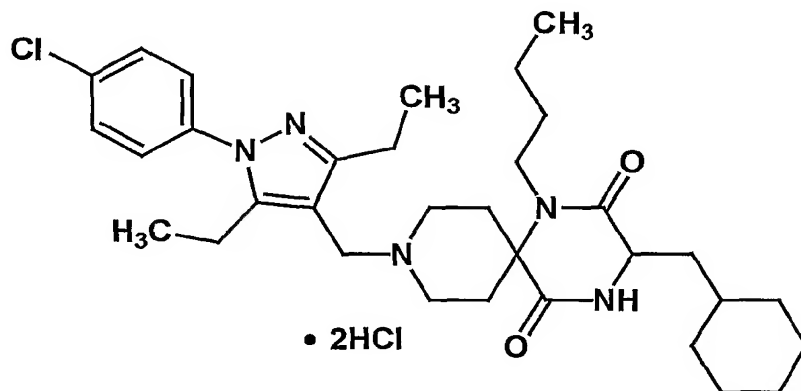
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.88 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.77 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 5H), 1.55-1.30 (m, 2H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.99-0.94 (m, 12H)。

#### 実施例 24 (58)

20 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5

ージエチルー 1- (4-クロロフェニル) ピラゾールー 4-イルメチル) -  
1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



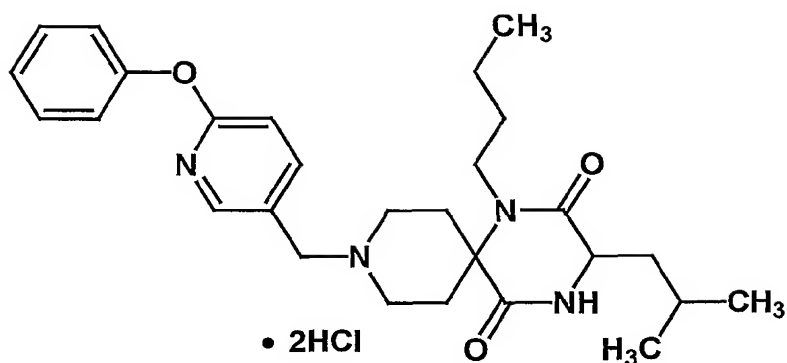
TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.88 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.77 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.85-1.10 (m, 15H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 24 (59)

1-ブチルー 2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (6-  
フェニルオキシピリジン-3-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

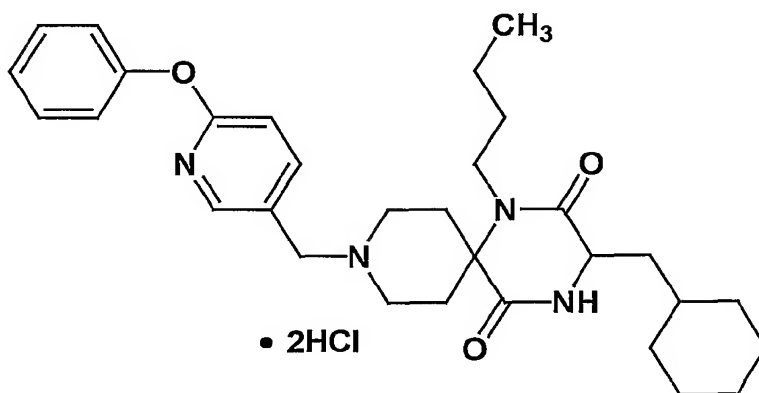


TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (60)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(6-フェニルオキシピリジン-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

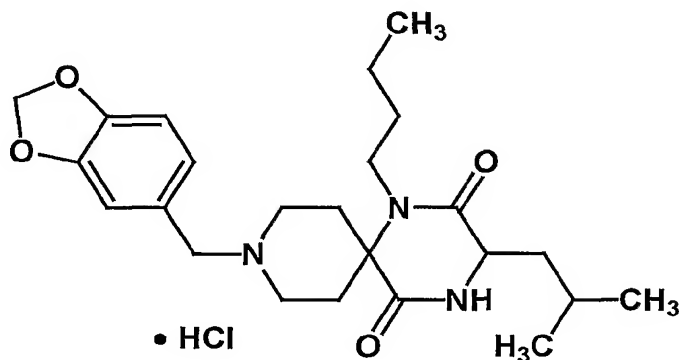
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H),

7.26 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 4H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.80-1.42 (m, 10H), 1.42-1.17 (m, 5H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 24 (61)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(1,3-ベンゾジオキソラン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

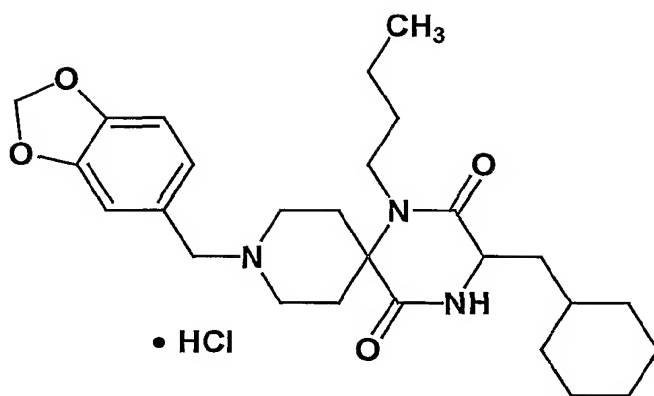
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.05-7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.42-2.10 (m, 4H), 1.88-1.32 (m, 7H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 24 (62)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(1,3-ベンゾジオキソラン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5]ウンデカン・塩酸塩

20



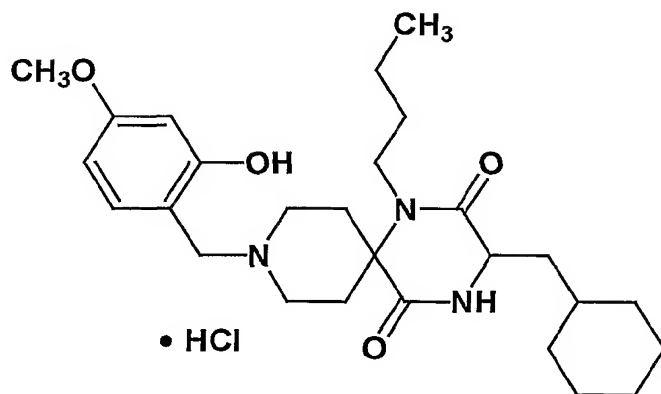
T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06-7.01 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.48-2.10 (m, 4H),  
 5 1.82-1.16 (m, 15H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (63)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン・塩酸塩



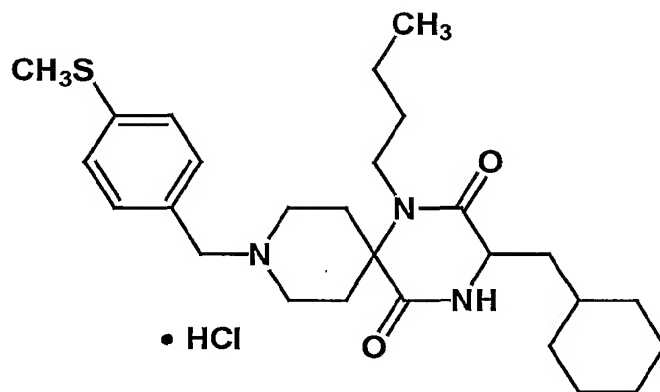
T L C : R f 0.88 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 5H), 3.47 (m, 2H), 3.37 (m, 2H),

2.34 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.52 (m, 4H), 1.31 (m, 5H), 0.95 (m, 5H)。

#### 実施例 24 (64)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-メ  
5 チルチオフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデ  
カン・塩酸塩

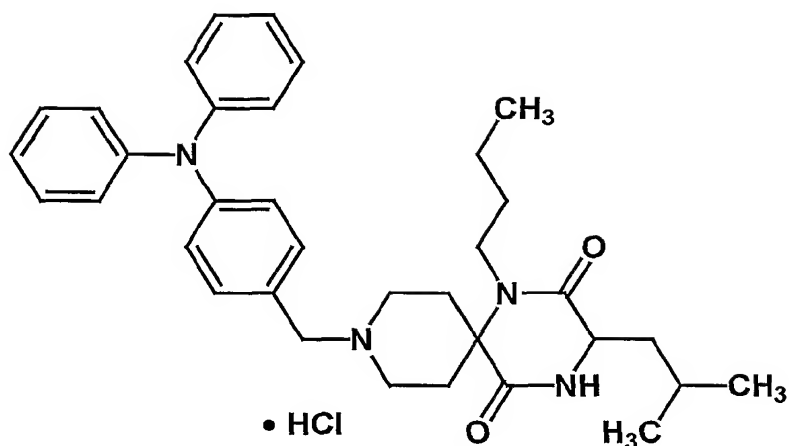


TLC : Rf 0.83 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.44 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
10 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.50 (s, 3H),  
2.36-2.11 (m, 4H), 1.69 (m, 10H), 1.39-1.23 (m, 5H), 0.95 (m, 5H)。

#### 実施例 24 (65)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-  
15 (N, N-ジフェニルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザス  
ピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

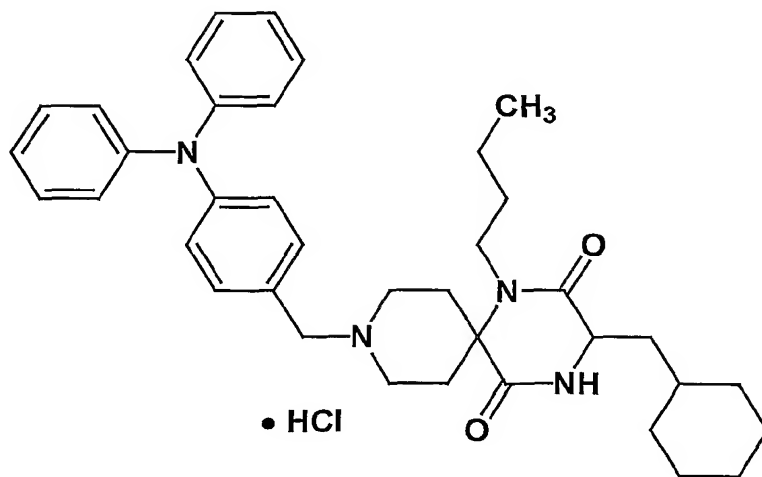


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.25 (m, 6H), 7.13-7.01 (m, 8H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (66)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(N,N-ジフェニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

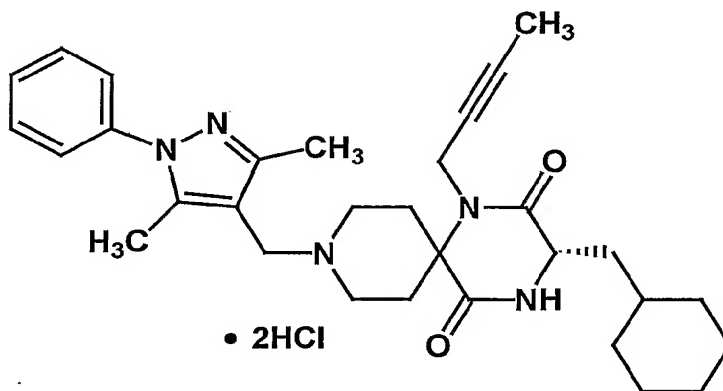


T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.41-7.26 (m, 6H), 7.14-7.00 (m, 8H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.84-1.44 (m, 10H), 1.44-1.14 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (67)

(3S) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシル  
メチル-9-(3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチ  
10 ル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩



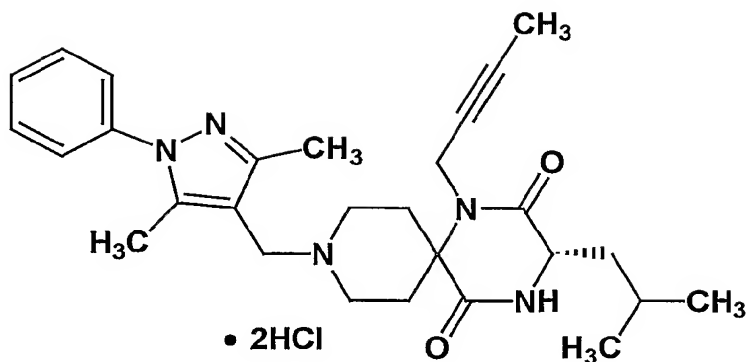
T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.46 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H),  
15 2.26 (m, 2H), 1.88-1.66 (m, 10H), 1.53 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (68)

(3S) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロ  
ピル) - 9 - (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメ  
20 チル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩



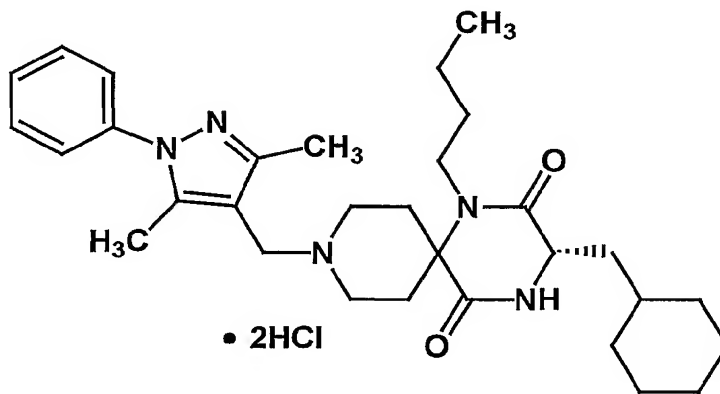


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.46 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H),  
 5 2.27 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 6H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (69)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1,  
 10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



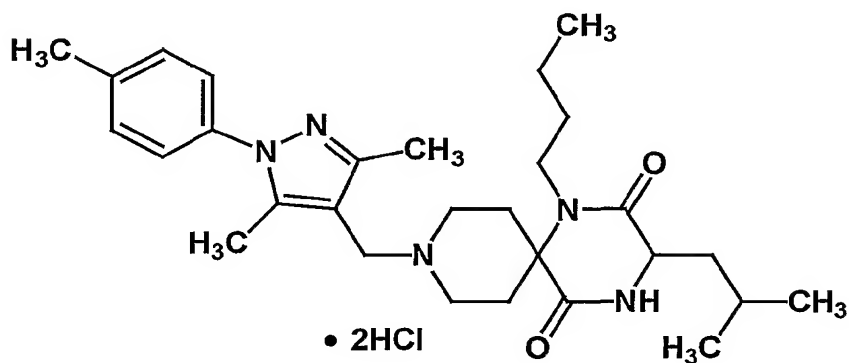
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.45 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H),  
 3.85 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s,

3H), 2.32-2.16 (m, 2H), 1.80-1.17 (m, 15H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.96 (d, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (70)

- 5 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

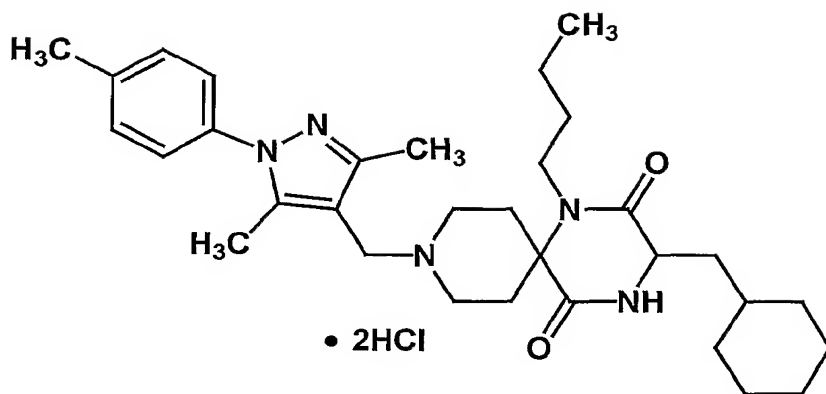


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.36 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.52-2.18 (m, 4H), 1.90-1.32 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 24 (71)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

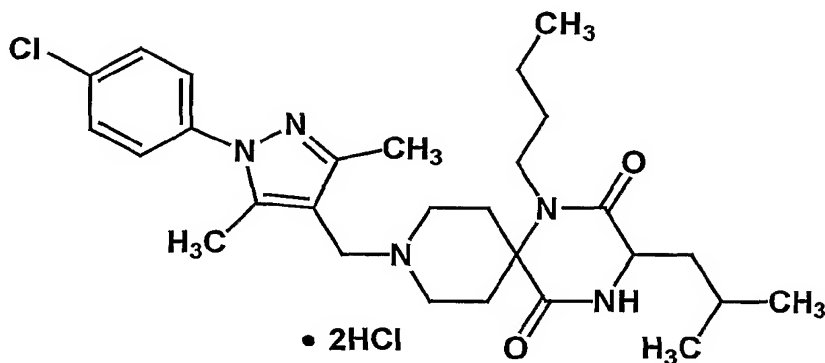


T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 4.06 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.43 (s, 3H),  
 5 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.56-2.14 (m, 3H), 1.84-1.16 (m, 15H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz,  
 3H), 0.97 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (72)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3,  
 10 5-ジメチル-1-(4-クロロフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-  
 -1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



T L C : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

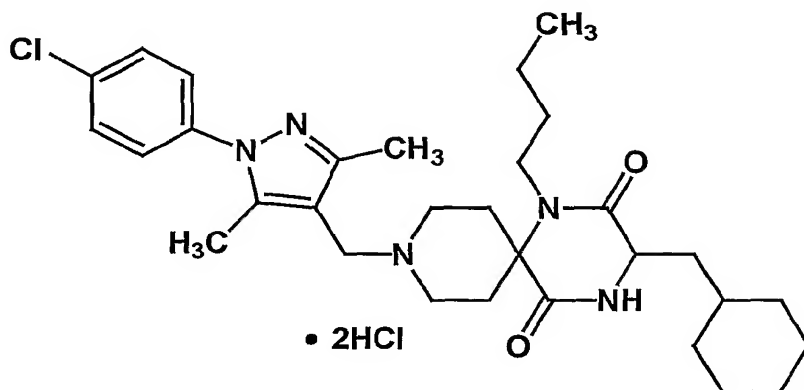
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),

4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.0 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 24 (73)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-クロロフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

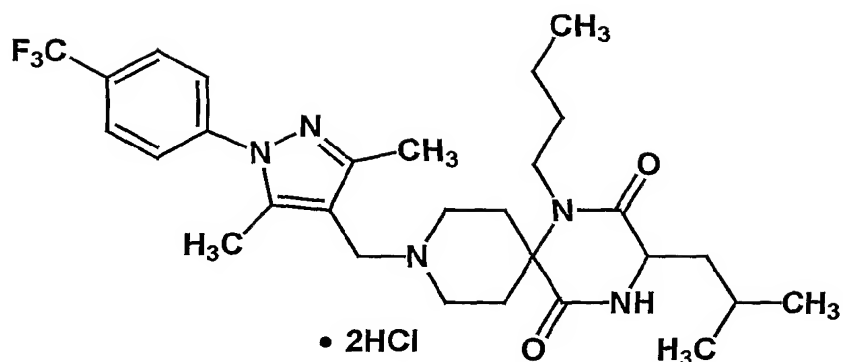
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.27-2.14 (m, 2H), 1.80 -1.51 (m, 9H), 1.44-1.17 (m, 6H), 1.03-15 0.89 (m, 5H)。

#### 実施例 24 (74)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸

20

塩



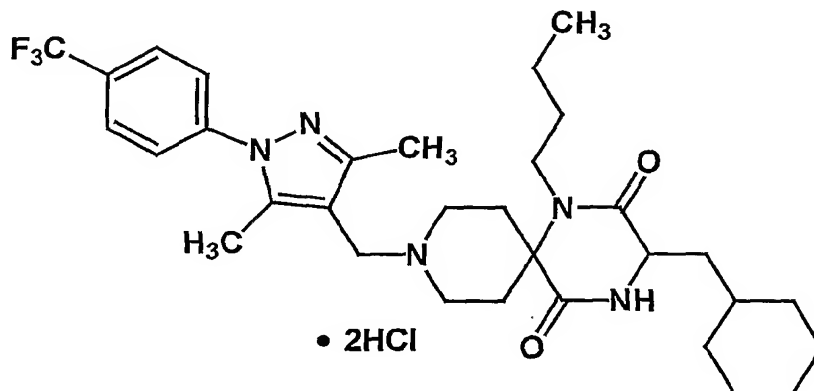
TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム：メタノール=20：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),

5 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.0 Hz, 3H).

10 实施例 24 (75)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

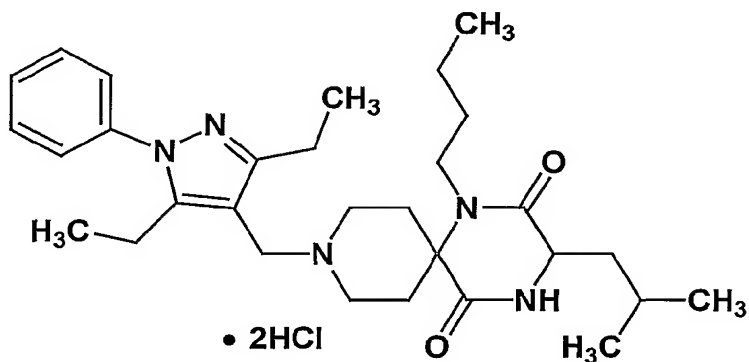


TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 9H), 1.44-1.21 (m, 5  
6H), 1.03-0.93 (m, 5H)。

#### 実施例 24 (76)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3,  
5-ジエチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-  
10 トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



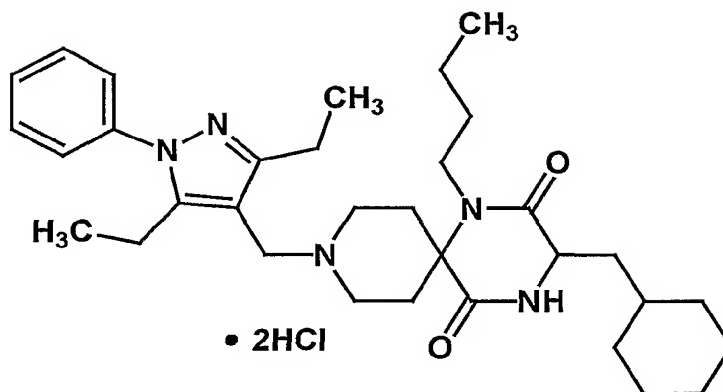
TLC : Rf 0.70 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.53 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.85-2.75  
15 (m, 4H), 2.47 (br, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.83-1.46 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 4H), 0.98-0.91 (m, 15H)。

#### 実施例 24 (77)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5-  
20 -ジエチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-ト

リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

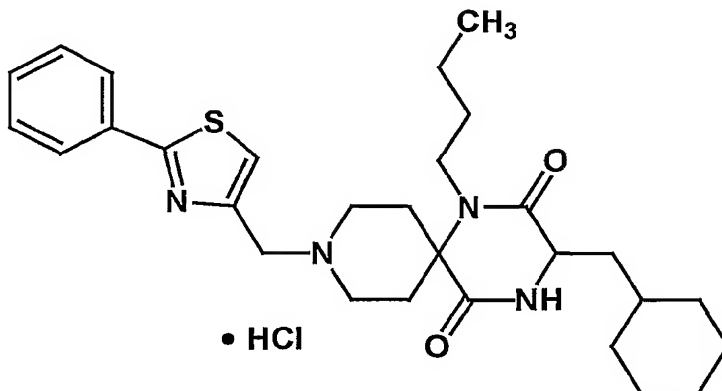


TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.53 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 5 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.80-1.43 (m, 9H), 1.43-1.15 (m, 8H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (78)

- 10 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



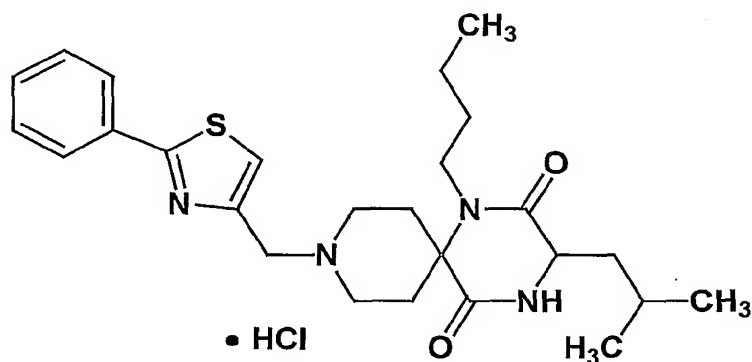
TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03-8.00 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 4.54 (s, 2H),  
 4.04 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.51-3.39 (m,  
 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.78-1.43 (m, 9H), 1.40-1.15 (m, 6H),  
 1.10-0.90 (m, 5H)。

#### 実施例 24 (79)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-  
 フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

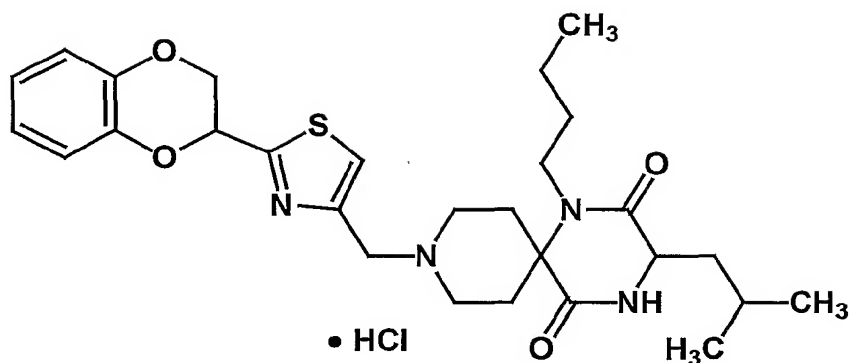
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02-8.01 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 3H), 4.55 (s, 2H),  
 4.03-3.86 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.29-  
 2.16 (m, 2H), 1.88-1.45 (m, 5H), 1.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.97-0.93 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (80)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-  
 (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)チアゾール-4-イルメチル)-

1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



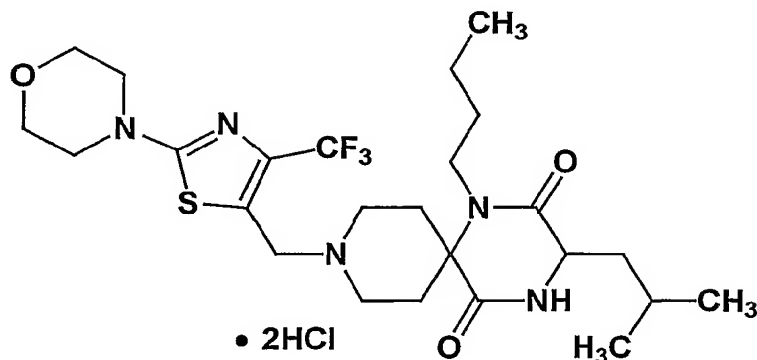


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.88 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.66 (dd, J= 6.0, 2.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, J= 11.7, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (dd, J= 11.7, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.48-2.16 (m, 4H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.97 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (81)

10 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-トリフルオロメチル-2-(モルホリン-1-イル)チアゾール-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



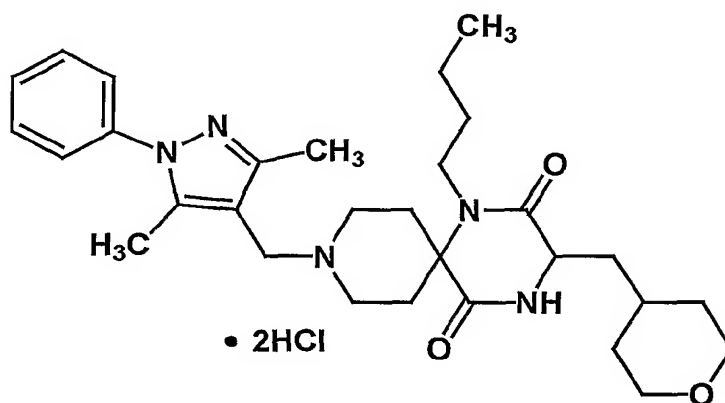
TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.63 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 6H),

3.58 (m, 6H), 3.40 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.88-1.32 (m, 8H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 8 2 )

- 5 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-9-(3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

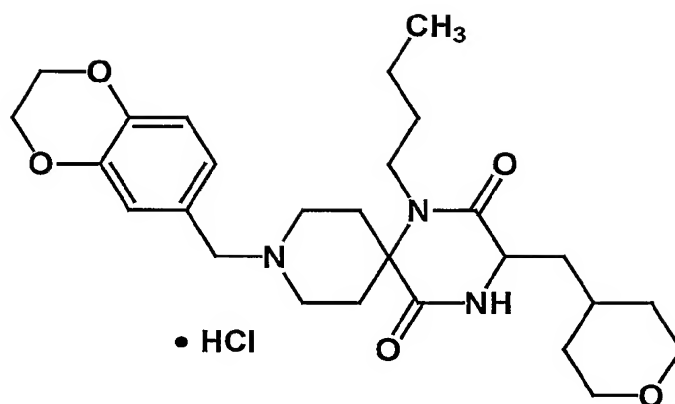


T L C : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.46 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 4H), 2.58-2.16 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.84-1.20 (m, 11H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 8 3 )

- 15 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-9-(1, 4-ベンゾジオキササン-6-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

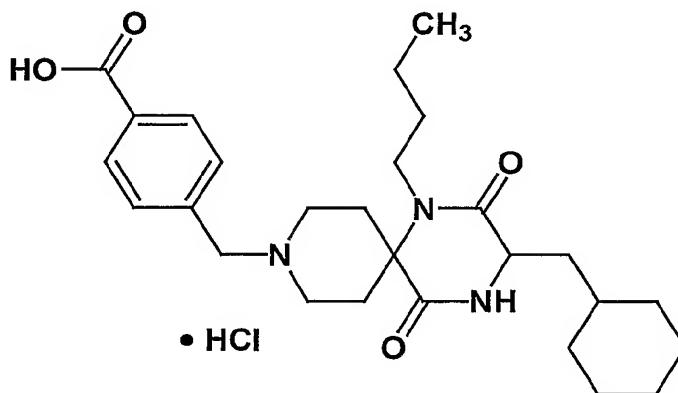


T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.06-6.92 (m, 3H), 4.27 (s, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.07 (dd,  $J=7.5$ , 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 6H), 2.44-2.10 (m, 4H), 1.82-1.22 (m, 11H), 0.96 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (84)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-カルボキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



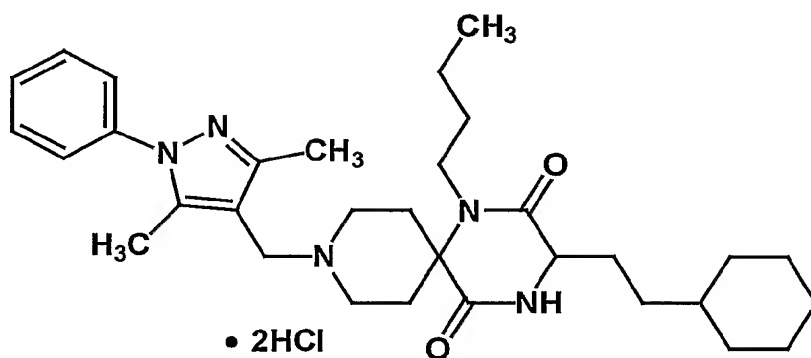
T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J=7.5$ , 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.43-3.34 (m,

2H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.84-1.12 (m, 15H), 1.06-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 8 5 )

- 5 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-シクロヘキシルエチル)-9-(3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩



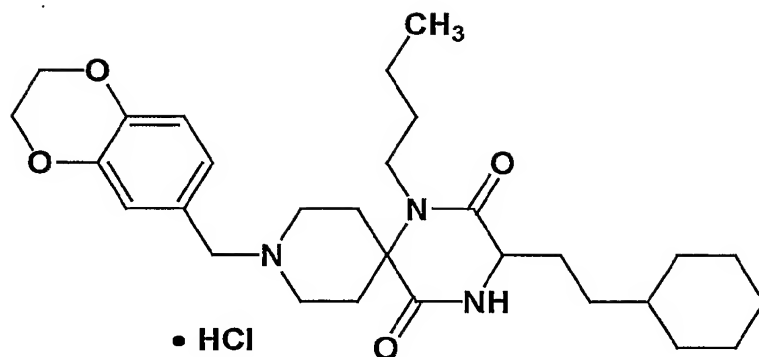
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56-7.45 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 6H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H)。

15

#### 実施例 2 4 ( 8 6 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-シクロヘキシルエチル)-9-(1, 4-ベンゾジオキササン-6-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

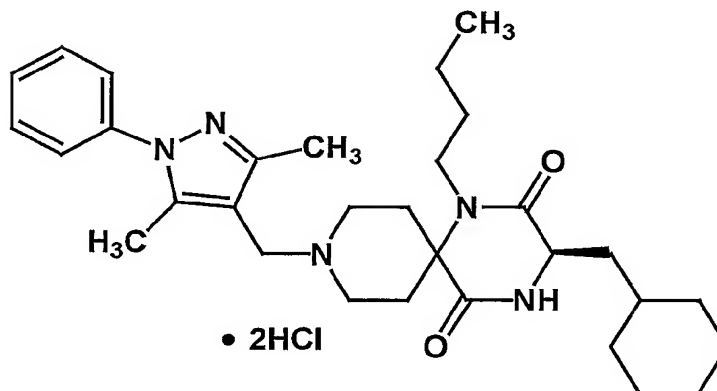


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.05 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H),  
 5 3.76-3.62 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.43-2.06 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.30-1.08 (m, 6H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.97-0.88 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (87)

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



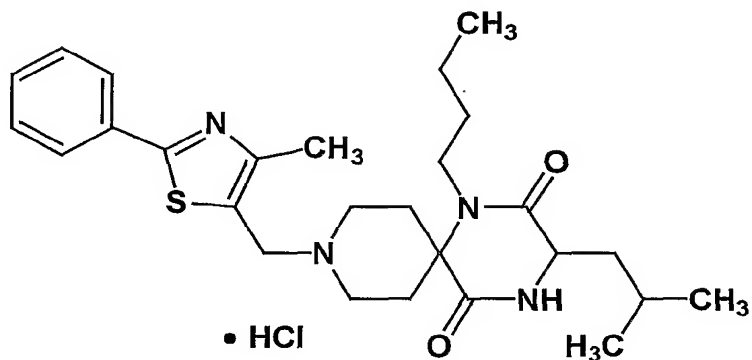
TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.48 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 15H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H)。

5

#### 実施例 24 (88)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

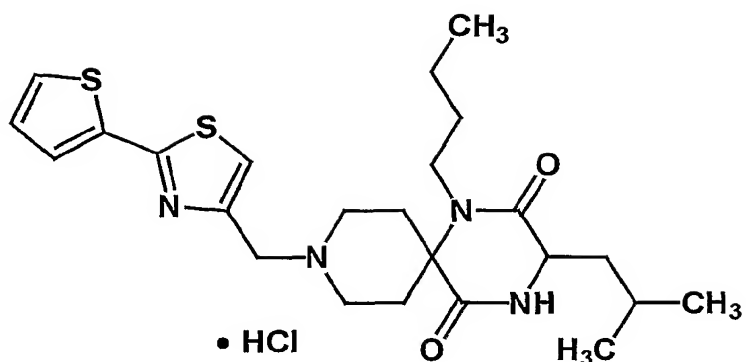
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98-7.95 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H), 1.88-1.48 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 9H)。

15

#### 実施例 24 (89)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-(チオフェン-1-イル)チアゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

20

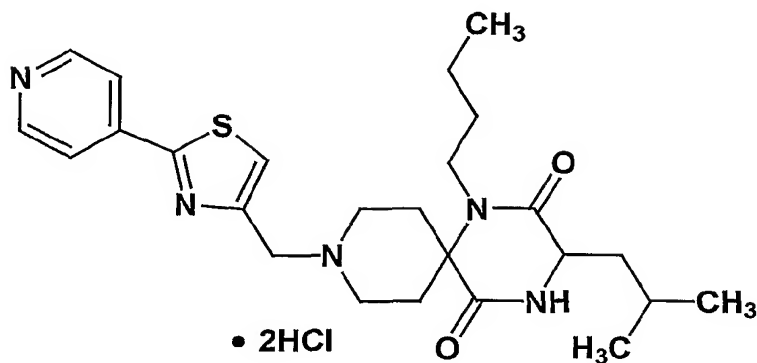


T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H),  
 7.14 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.82 (m,  
 5 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.28-2.10 (m,  
 2H), 1.86-1.42 (m, 5H), 1.46-1.30 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (90)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(2-  
 10 (ピリジン-4-イル)チアゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリ  
 アザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



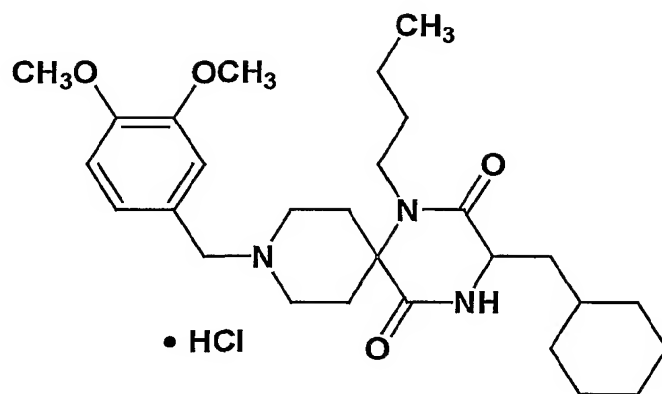
T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H),  
 15 4.66 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H),

3.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.88-1.46 (m, 5H), 1.46-1.35 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (91)

- 5 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



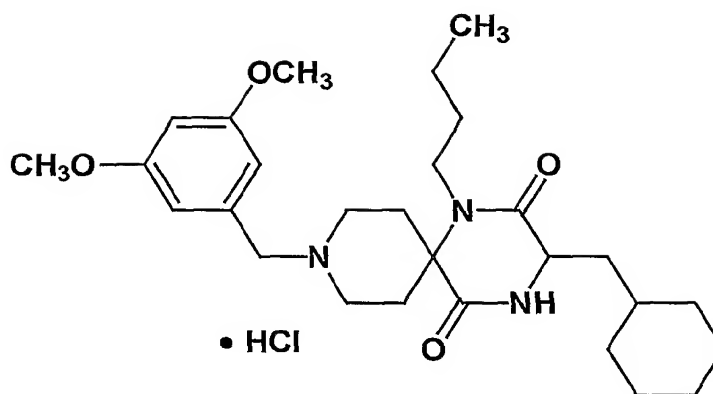
TLC:  $R_f$  0.28 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

- 10 NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.23 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88-3.64 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.58-2.37 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 15 実施例 24 (92)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



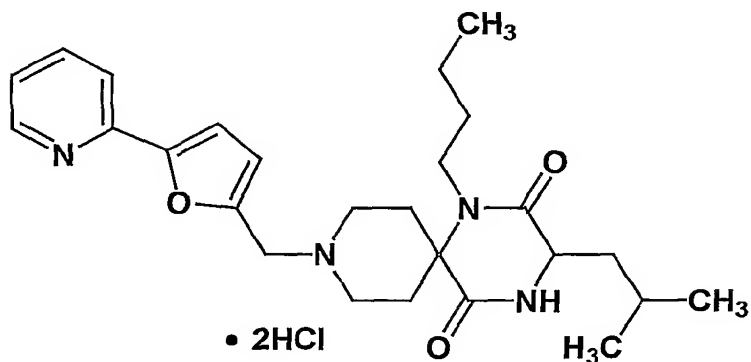


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H),  
 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.58-3.36 (m, 4H),  
 5 2.52-2.36 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H),  
 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (93)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(5-  
 10 (ピリジン-2-イル)フラン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザ  
 スピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.76 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (ddd, J = 8.1, 7.5, 1.5 Hz, 1H),

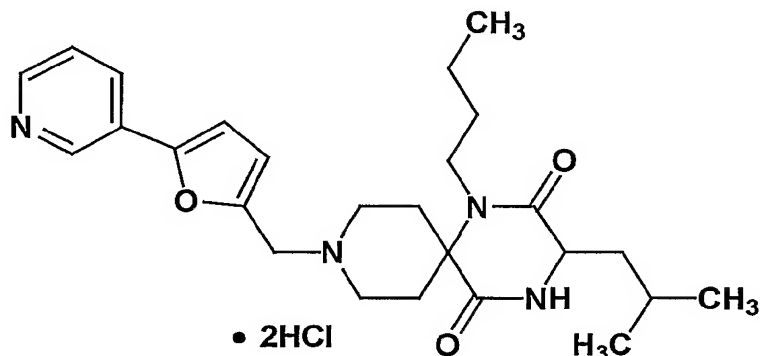
8.39 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J= 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.49 (t, J= 8.1 Hz, 2H), 2.72-2.55 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.90-1.27 (m, 7H), 1.00-0.89 (m, 9H)。

5

#### 実施例 2 4 ( 9 4 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(5-(ピリジン-3-イル)フラン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

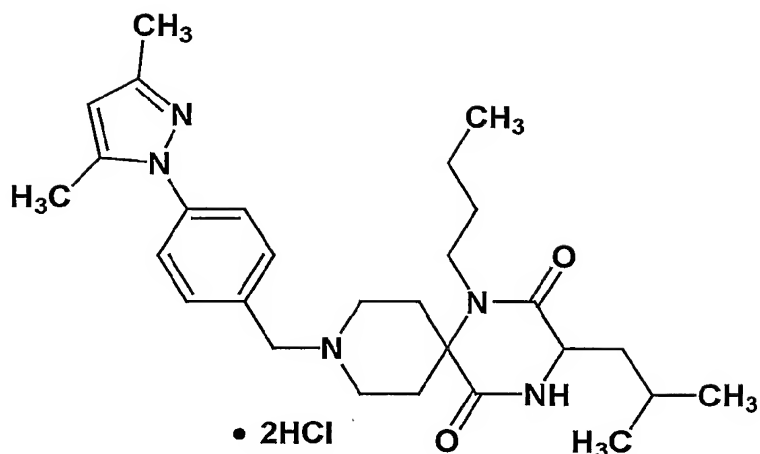
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.34 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, J= 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J= 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H), 3.63-3.43 (m, 4H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.89-1.27 (m, 7H), 1.00-0.89 (m, 9H)。

15

#### 実施例 2 4 ( 9 5 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

20

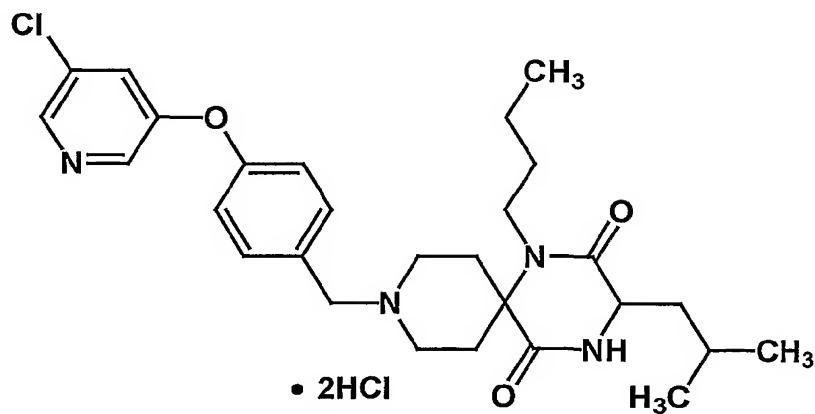


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H),  
 4.49 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 4H),  
 5 2.72-2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.88-1.45 (m, 5H),  
 1.45-1.34 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (96)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-  
 10 トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



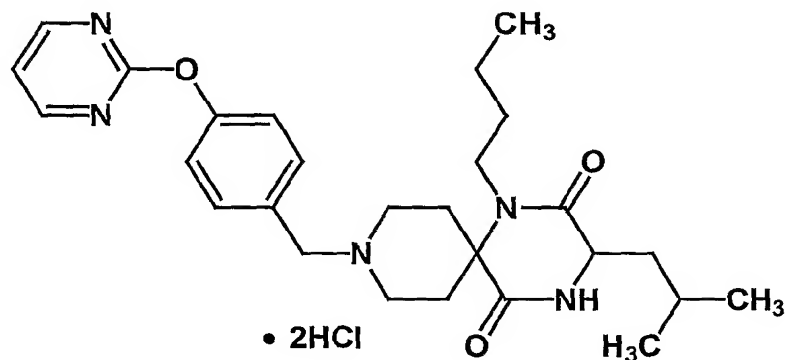
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.54 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 4H), 2.64-2.46 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.86-1.42 (m, 5H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

5

#### 実施例 24 (97)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

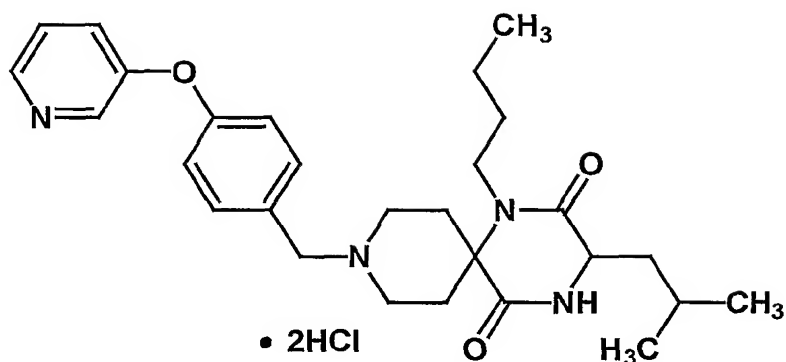
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.62 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.72 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.90-1.45 (m, 5H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

15

#### 実施例 24 (98)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

20

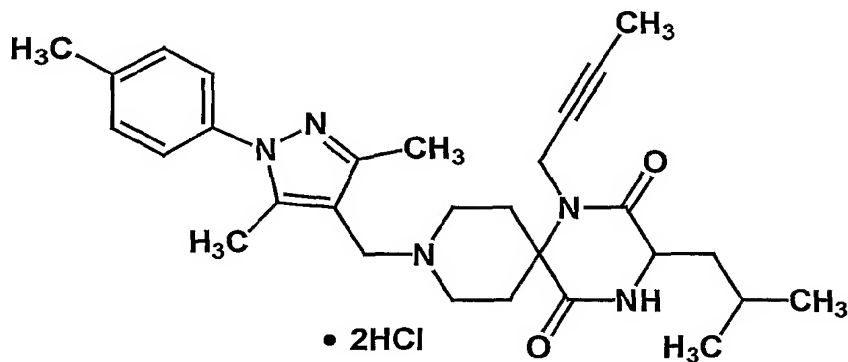


T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.72 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 4H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.90-1.46 (m, 5H), 1.46-1.30 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (99)

10 1 - (2 - ブチニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



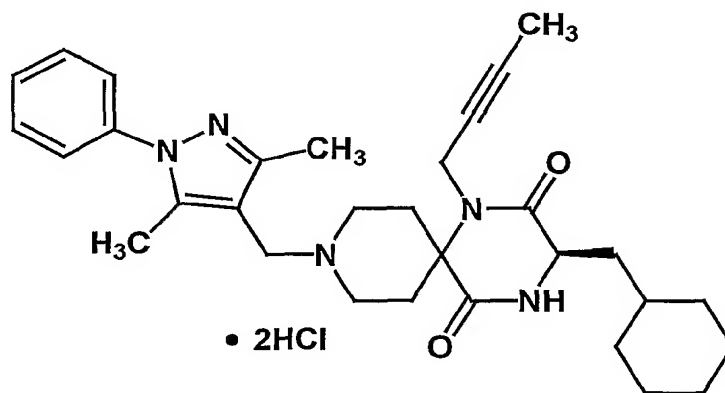
T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.39-7.29 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.06 (dd, J =

7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 6H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 24 (100)

(3R) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシル  
メチル-9- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチ  
ル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩



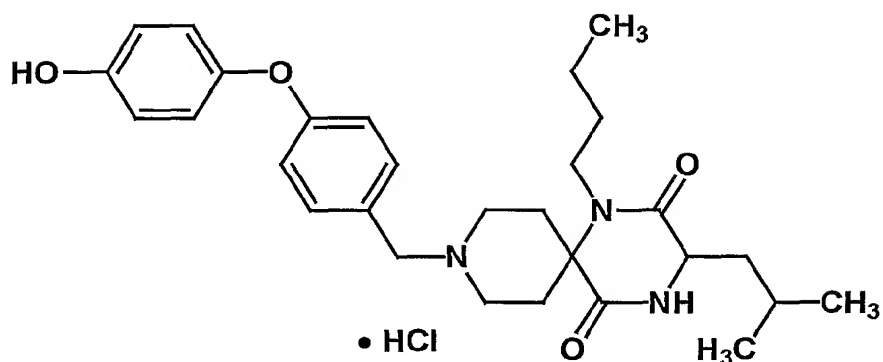
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.43 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.25 (q, J= 2.1 Hz, 2H), 4.09 (dd, J= 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (dt, J= 3.0, 12.3 Hz, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.83-1.43 (m, 8H), 1.75 (t, J= 2.1 Hz, 3H), 1.38-1.12 (m, 3H), 0.96 (m, 2H)。

15

#### 実施例 24 (101)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (4-  
(4-ヒドロキシフェニルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリア  
ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

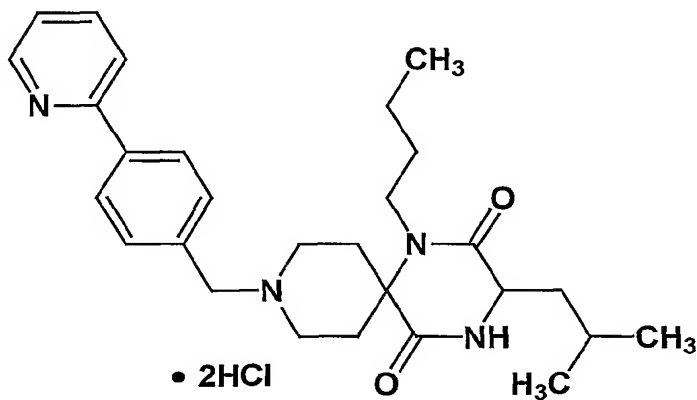


T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 4H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.88-1.44 (m, 5H), 1.44-1.28 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (102)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



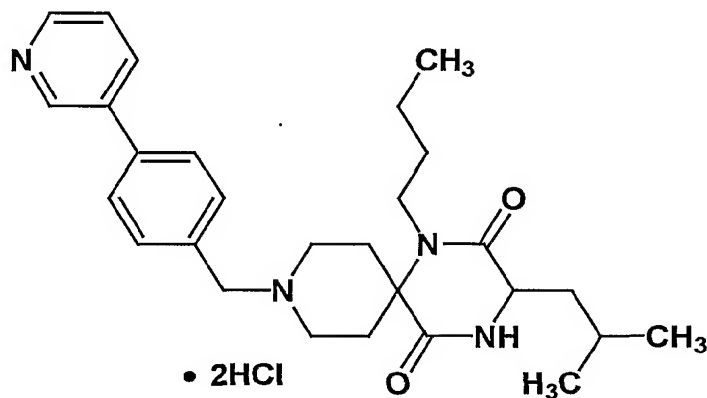
T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.89 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.70 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 8.4

Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 3H), 7.98 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.84-1.44 (m, 5H), 1.44-1.34 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

#### 5 実施例 2 4 ( 1 0 3 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(ピリジン-3-イル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



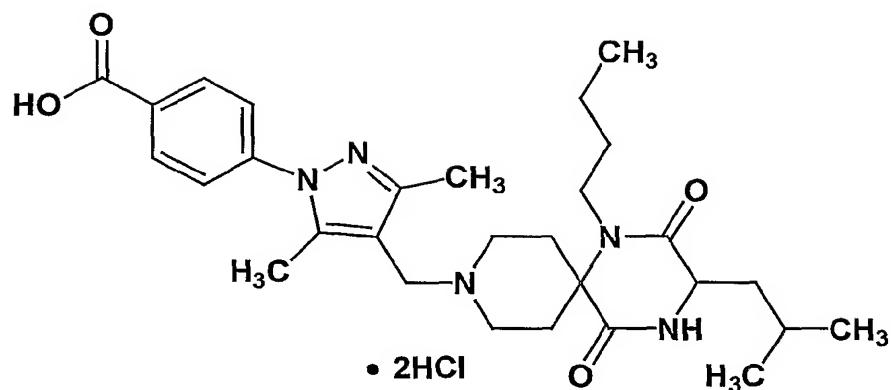
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.98 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J= 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.75 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 4H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.88-1.48 (m, 5H), 1.48-1.32 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

15

#### 実施例 2 4 ( 1 0 4 )

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-カルボキシフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



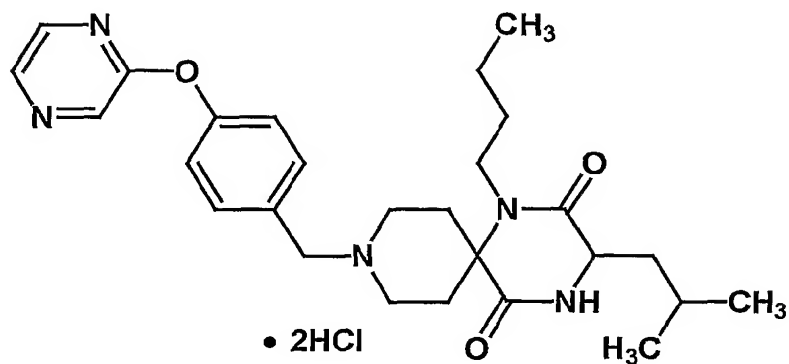


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.48-3.36 (m,  
 5 2H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.90-1.46 (m,  
 5H), 1.46-1.30 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (105)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(ピラジンを2-イルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

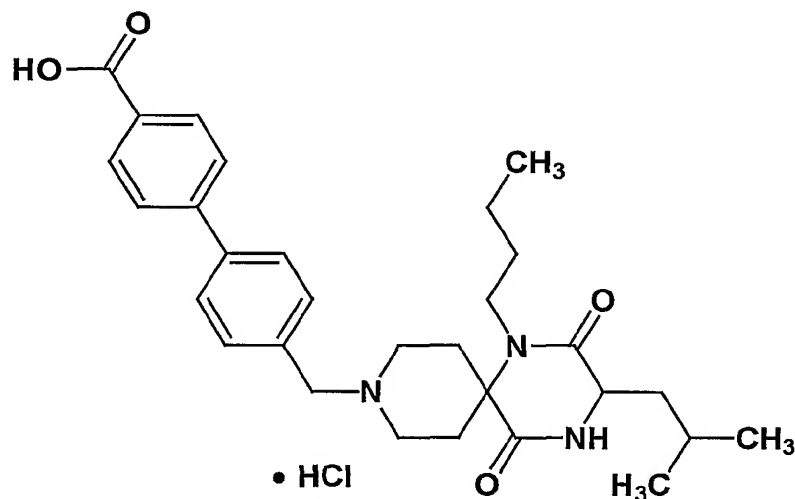
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7,

1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.43 (m, 5H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

5

#### 実施例 24 (106)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(4-カルボキシフェニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

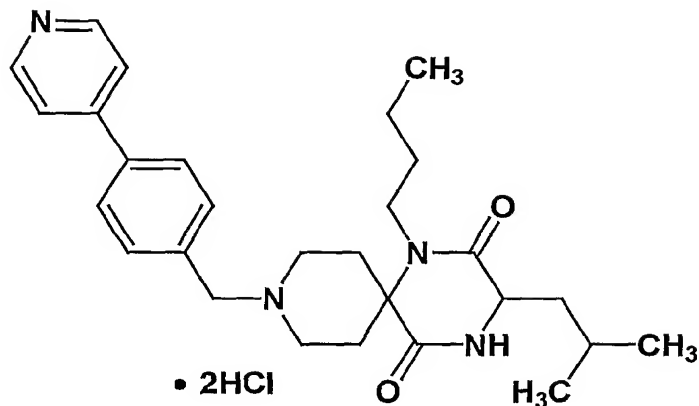
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.11 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.88-1.44 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

15

#### 実施例 24 (107)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-

(ピリジン-4-イル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

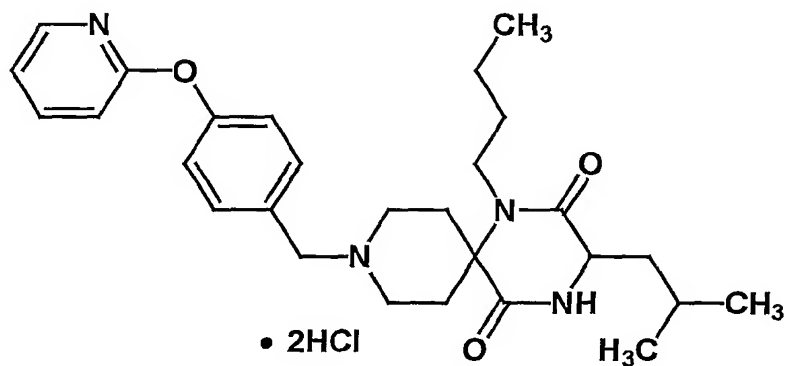


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.91 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 8.45 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 8.11 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 4H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.96-0.93 (m, 9H)。

#### 10 実施例 24 (108)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

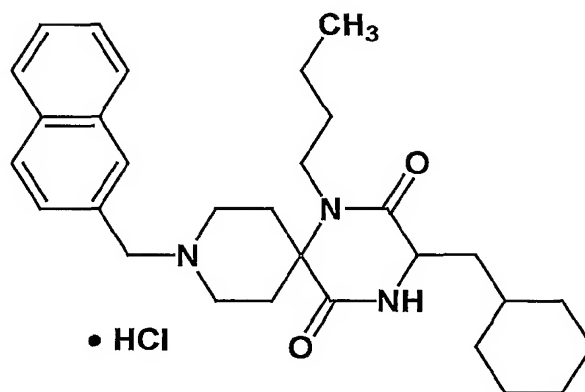


TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.44-8.15 (m, 2H), 7.82 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 1H),  
7.42 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H),  
3.92-3.70 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 4H), 2.64-2.42 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.92-  
1.28 (m, 7H), 0.97-0.94 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (109)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(ナフタ  
レン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ  
ン・塩酸塩

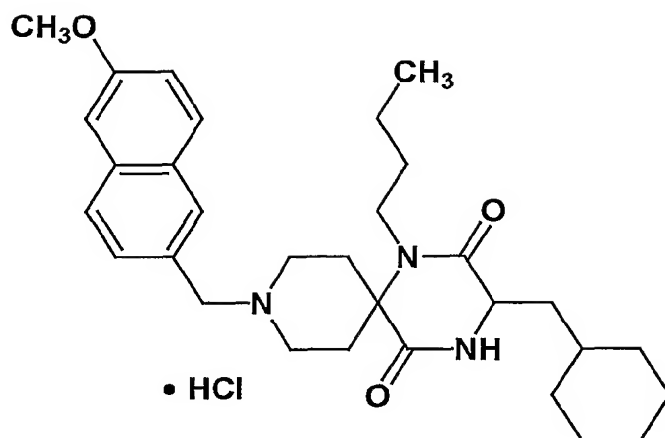


TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.08-7.93 (m, 4H), 7.64-7.57 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.04 (dd, J=  
7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.42-2.08  
(m, 4H), 1.82-1.16 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (110)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(6-メ  
トキシナフタレン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.  
5]ウンデカン・塩酸塩

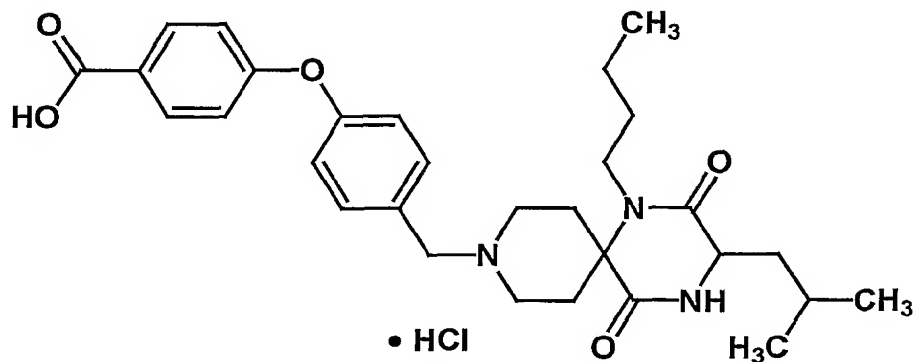


TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

#### 実施例 24 (111)

- 10 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

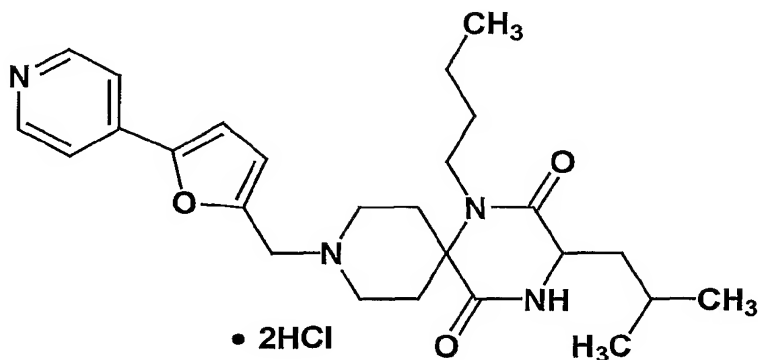


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.84-1.44 (m, 5H), 1.44-1.39 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (112)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザ  
10 スピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.80 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 8.39 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.65-3.43 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.88-1.26 (m, 7H), 1.00-0.84 (m, 9H)。

#### 実施例 24 (113)

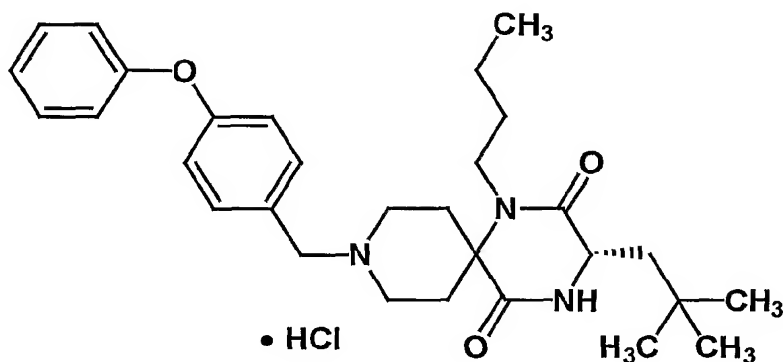
1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロペンチルメチル-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウ  
20



NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.2, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (dd, J= 14.0, 3.3 Hz, 1H), 1.55 (dd, J= 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.99 (s, 9H),  
 5 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 1 1 5 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 9 - ( 4 - フェニルオキシフェニルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザ  
 10 スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



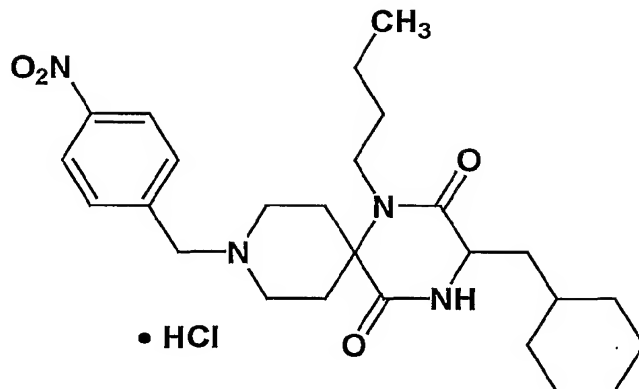
T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 2 0 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.2, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (dd, J= 14.0, 3.3 Hz, 1H), 1.55 (dd, J= 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.99 (s, 9H),  
 15 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 ( 1 1 6 )

20 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - ( 4 - ニ



トロフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

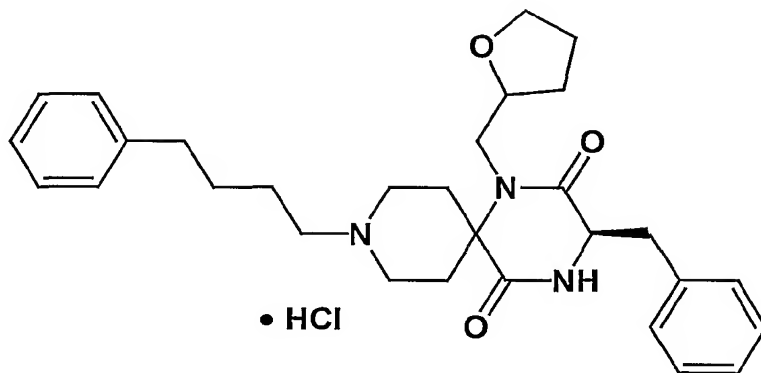


TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.33 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5Hz, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.83-1.14 (m, 15H), 1.04-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 24 (117)

- 10 (3R) - 1 - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3-フェニルメチル-9 - (4-フェニルブチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

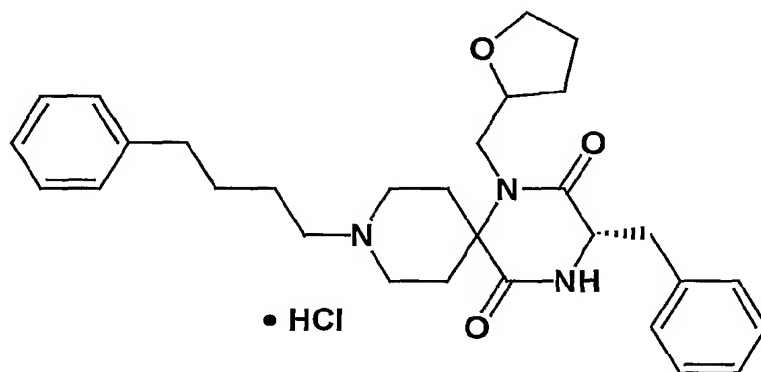


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-7.14 (m, 10H), 6.00-5.75 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.92-3.58 (m, 3H), 3.58-2.25 (m, 13H), 2.18-1.45 (m, 10H)。

5 実施例 24 (118)

(3S) - 1 - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3-フェニルメチル-9 - (4-フェニルブチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

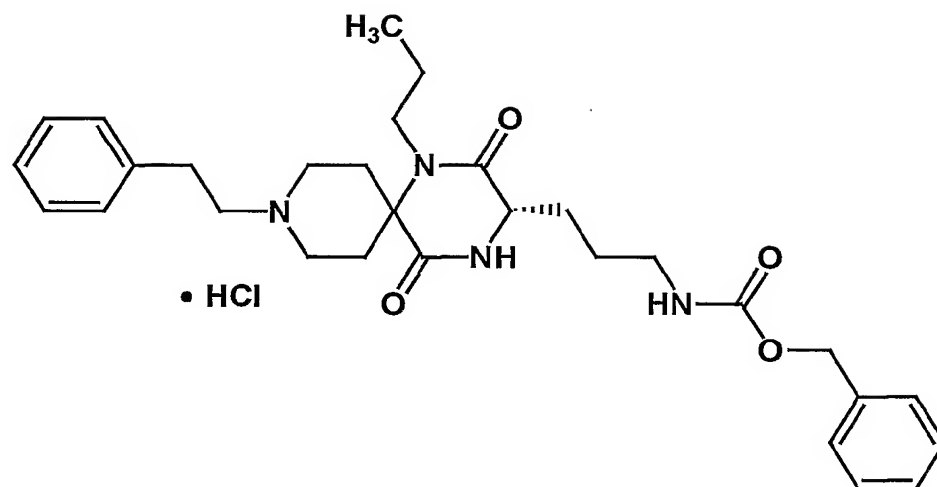


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.15 (m, 10H), 6.05-5.80 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 2H), 3.90-3.55 (m, 3H), 3.55-2.20 (m, 13H), 2.18-1.45 (m, 10H)。

実施例 24 (119)

15 (3S) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル)-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

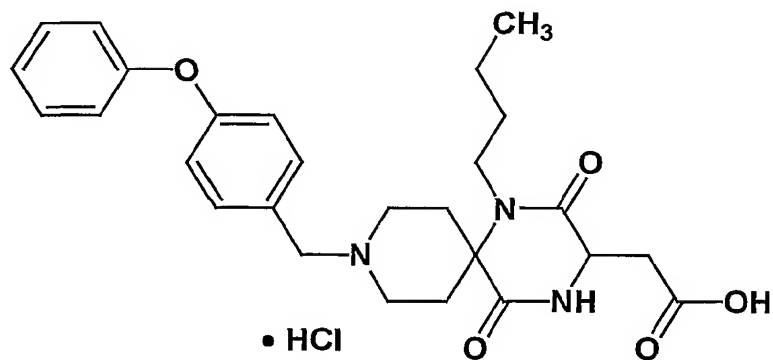


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.20 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 5.2, 4.6 Hz, 1H),  
 4.00-3.70 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.65-  
 5 2.35 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.4  
 Hz, 3H)。

#### 実施例 25

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(カルボキシメチル)-9-(4-フェ  
 10 ニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウン  
 デカン・塩酸塩



実施例 24 (11) で製造した化合物 (173 mg) のメタノール (5 m

L) 溶液に、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に2 N塩酸水溶液をp Hが4になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を1, 4-ジオキサンに溶解し、4 N塩酸・1, 4-ジオキサン溶液を加えた。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1 2 7 m g) を得た。

T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 2 0 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.55-7.53 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (t, J= 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 4H), 2.97 (dd, J= 18.0, 4.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J= 18.0, 4.8 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

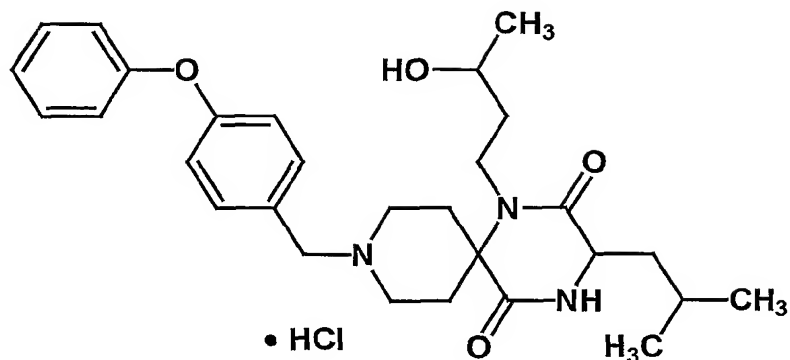
#### 15 実施例 2 6 (1) ~ 2 6 (3)

参考例 2 で製造した樹脂 (3) およびN-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドンを用いて、n-プロピルアミンおよびN-(t-ブチルオキシカルボニル) ロイシンの代わりにそれぞれ相当する化合物を用いて、参考例 3 → 参考例 4 と同様の操作をし、さらに3, 5-ジメチル-1-フェニル-4-ホルミルピラゾールの代わりに、相当する化合物を用いて、参考例 5 → 参考例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、さらに、水酸基が一部アセチル化されたために、実施例 2 5 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 2 6 (1)

25 1-(3-ヒドロキシブチル)-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリア

ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

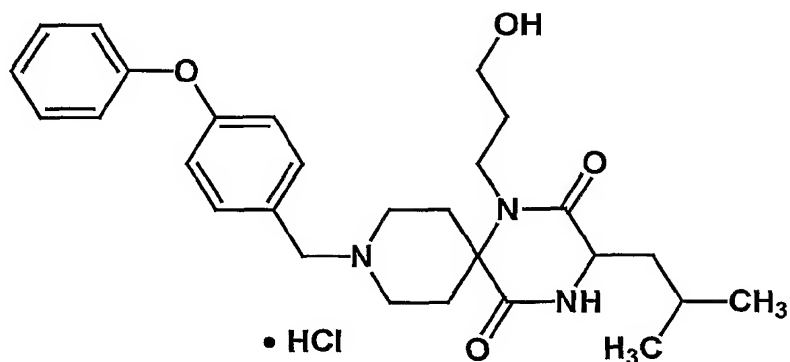


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.51 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 9.0 Hz, 6H)。

#### 実施例 26 (2)

- 10 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



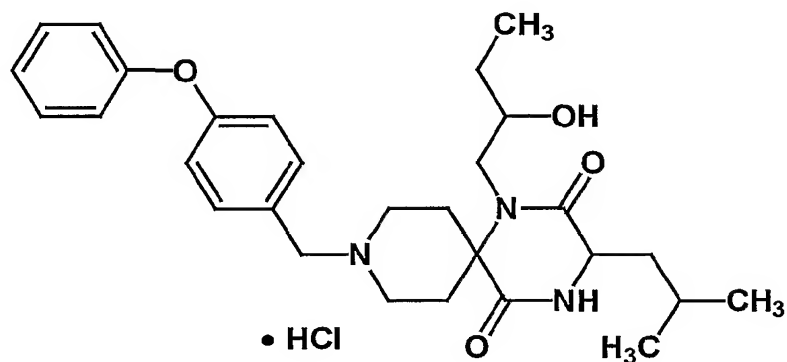
TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.82-1.58 (m, 5H), 0.94 (d, J= 6.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.0 Hz, 3H)。

5

### 実施例 2 6 (3)

1 - (2 - ヒドロキシブチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

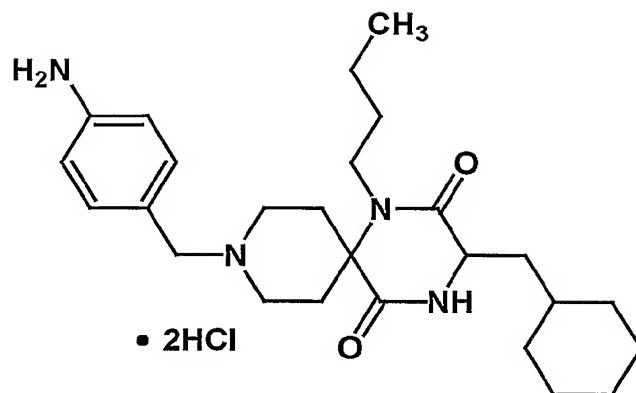
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.41 (m, 6H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.94-1.24 (m, 5H), 1.08-0.82 (m, 9H)。

15

### 実施例 2 7

1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - アミノフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

20



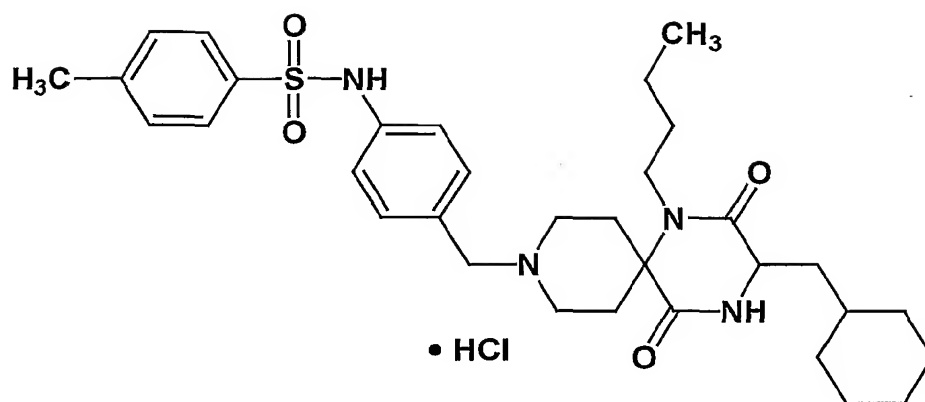
実施例 2 4 ( 1 1 6 ) で製造した化合物 ( 5 0 m g ) のメタノール溶液にアルゴン雰囲気下、5 %パラジウム-炭素 ( 1 0 m g ) を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下、室温で 2 0 分間攪拌した。反応混合物をセライト ( 商

5 品名 ) を通して、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1 → 3 0 : 1 → 2 0 : 1 ) によって精製した。得られた化合物をメタノールに溶解し、4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液を加え、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 ( 3 4 m g ) を得た。

10 T L C : R f 0.21 ( クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) ;  
 NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) : δ 7.80 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 7.47 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 4.41 ( s, 2H ), 4.03 ( dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H ), 3.86-3.74 ( m, 2H ), 3.52-3.45 ( m, 4H ), 2.65-2.52 ( m, 2H ), 2.24-2.08 ( m, 2H ), 1.80-1.16 ( m, 15H ), 0.94 ( t, J = 7.5 Hz, 3H ), 0.94 ( m, 2H )。

#### 15 実施例 2 8

1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - ( 4 - ( ( 4 - メチルフェニル ) スルホニルアミノ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩



実施例 28 で製造した化合物 (33 mg) のピリジン (2 ml) 溶液に、  
 p-トルエンスルホニルクロライド (21 mg) を加えた。反応混合物を室  
 温で 27 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
 5 液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗  
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) によって精製し  
 た。得られた化合物をメタノールに溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加  
 え、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の  
 10 物性値を有する本発明化合物 (27 mg) を得た。

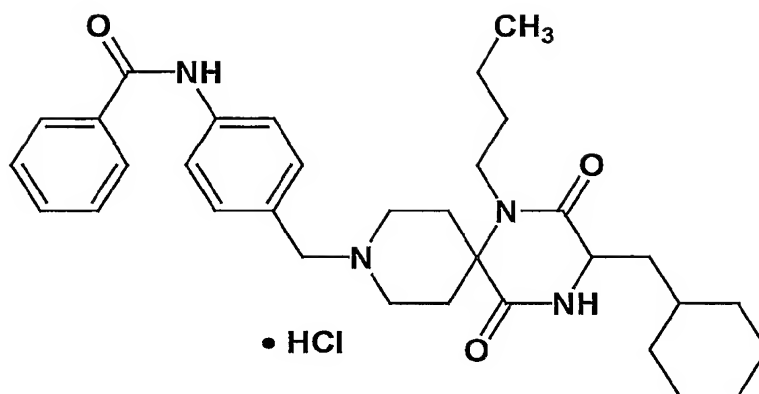
TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4  
 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.03 (dd, J=7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.78 (m,  
 2H), 3.42 (m, 4H), 2.42-2.06 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.95 (t, J=  
 15 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

#### 実施例 28 (1)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(フェニルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ  
 20 [5.5]ウンデカン・2塩酸塩



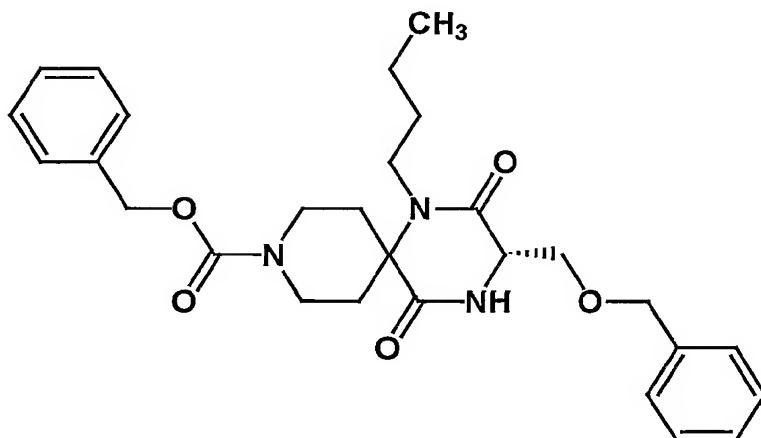


p-トルエンスルホンクロライドの代わりに、ベンゾイルクロライドを用いて、実施例28と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : Rf 0.43 (クロロホルム：メタノール＝10：1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.50 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 1.82-1.16 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

## 10 实施例 29

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-ベンジルオキシメチル-9-ベンジルオキシカルボニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



参考例 2 で製造した樹脂 (3) および N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン、O-ベンジル-N-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-セリンを用いて、参考例 3→参考例 6→実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

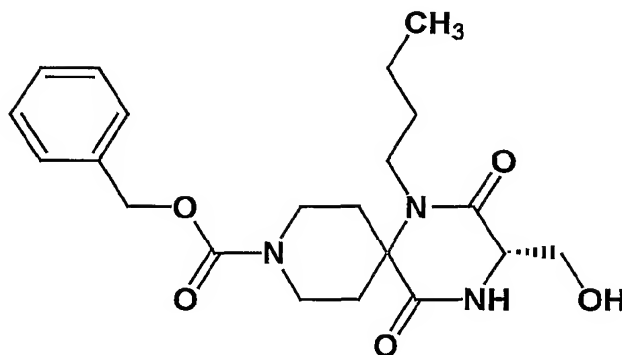
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.25 (m, 10H), 6.09 (brs, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.20-3.98 (br, 2H), 4.18 (dd, J= 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J= 9.3, 3.6 Hz, 1H), 3.80-3.56 (br, 1H), 3.66 (dd, J= 9.3, 8.4, Hz, 1H), 3.45-3.12 (m, 3H), 2.02-1.75 (m, 4H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 0.91 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

10

### 実施例 30

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-ヒドロキシメチル-9-ベンジルオキシカルボニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



15

実施例 29 で製造した化合物 (245 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、-40℃で三臭化ホウ素の 1M ジクロロメタン溶液 (1.4 ml) を加え、-20℃で 3 時間攪拌した。反応混合物に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル

20

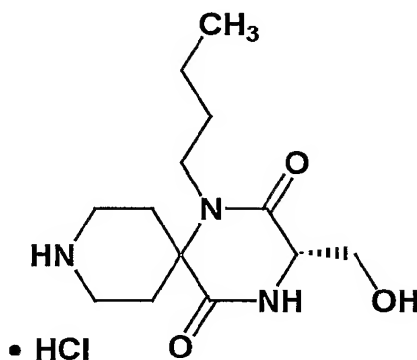
カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝３０：１）によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（１７３ｍｇ）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.29（クロロホルム：メタノール＝２０：１）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.42-7.27 (m, 5H), 6.26-6.15 (br, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.26-4.00 (m, 2H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.84-3.60 (br, 1H), 3.43-3.13 (m, 4H), 2.80-2.68 (br, 1H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 3 1

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ヒドロキシメチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



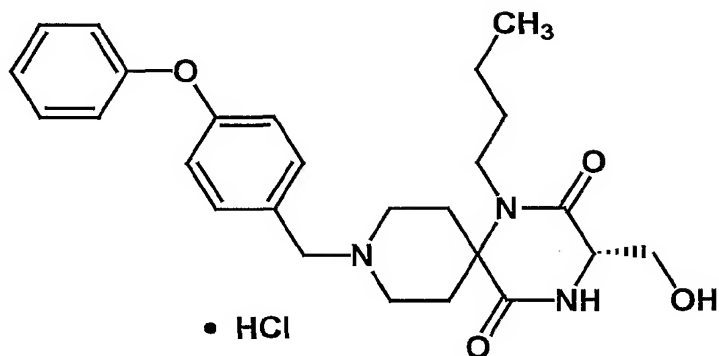
実施例 3 0 で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.21（クロロホルム：メタノール：酢酸＝２０：４：１）；

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 7.83 (brs, 1H), 5.10-4.90 (br, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 3H), 0.88 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 20 実施例 3 2 (1)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-ヒドロキシメチル-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



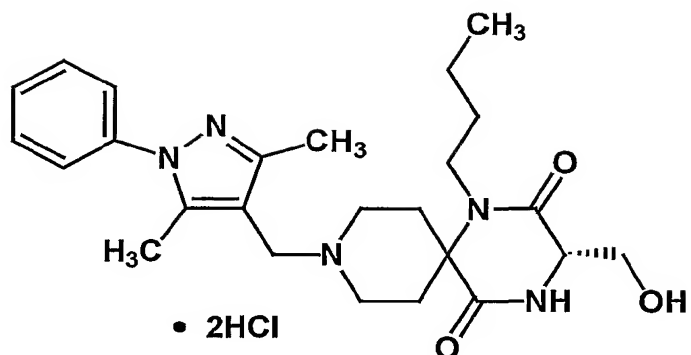
- 5 4-フェニルオキシベンズアルデヒドと実施例31で製造した化合物を用いて、実施例10と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H),  
 10 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.65 (dd, J= 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.61-3.42 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.50-2.24 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 1H), 1.54-1.26 (m, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 15 実施例32(2)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-ヒドロキシメチル-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



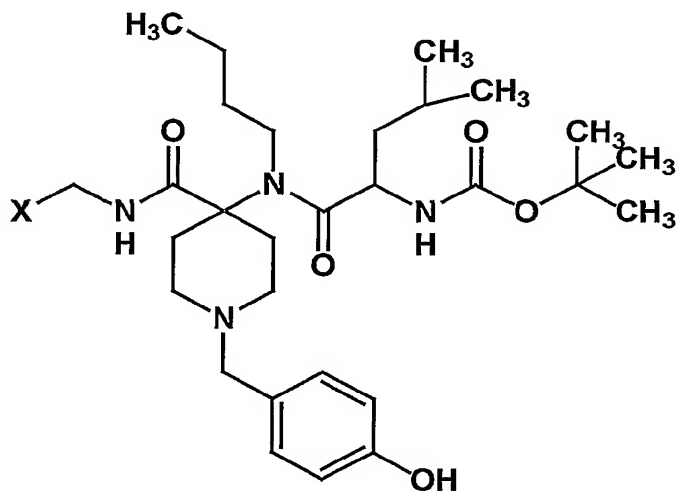
1-フェニル-3,5-ジメチル-4-ホルミルピラゾールと実施例31で製造した化合物を用いて、実施例10と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61-7.46 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.08-3.92 (m, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.58-1.30 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

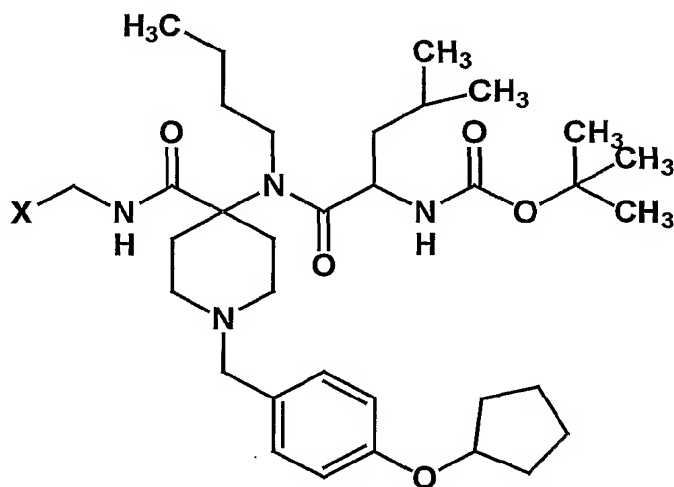
#### 参考例11 : 化合物(7)の合成



参考例2で製造した樹脂(3)およびN-アリルオキシカルボニル-4-

- ピペリドン、*n*-ブチルアミンおよび*N*-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ロイシンを用いて、参考例3→参考例4と同様の操作をし、さらに3, 5-ジメチルー1-フェニルー4-ホルミルピラゾールの代わりに、4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、参考例5と同様の操作をし、化合物(7)を得た。

#### 参考例12：化合物(8)の合成



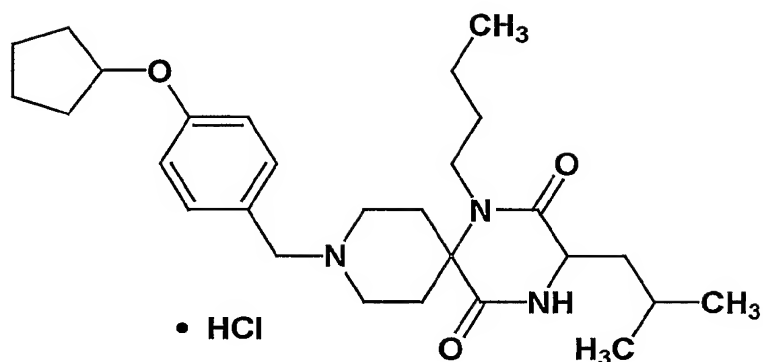
- 参考例11で製造した化合物(60mg)のジクロロメタン(2ml)懸濁液に、トリフェニルホスフィン(80mg)と1Mのシクロペンタノールのジクロロメタン溶液(0.302ml)とジエチルアゾジカルボキシレート(0.137ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応液をろ過し、得られた樹脂をジクロロメタン(2ml×4回)、メタノール(2ml×3回)、ジクロロメタン(3ml×4回)で洗浄し、化合物(8)を得た。

15

#### 実施例33

1-ブチルー2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-シクロペンチルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.

## 5] ウンデカン・塩酸塩



参考例 12 で製造した化合物を用いて、参考例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.53-3.27 (m, 4H), 2.40-2.06 (m, 4H), 2.02-1.43 (m, 13H), 1.43-1.24 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 9H)。

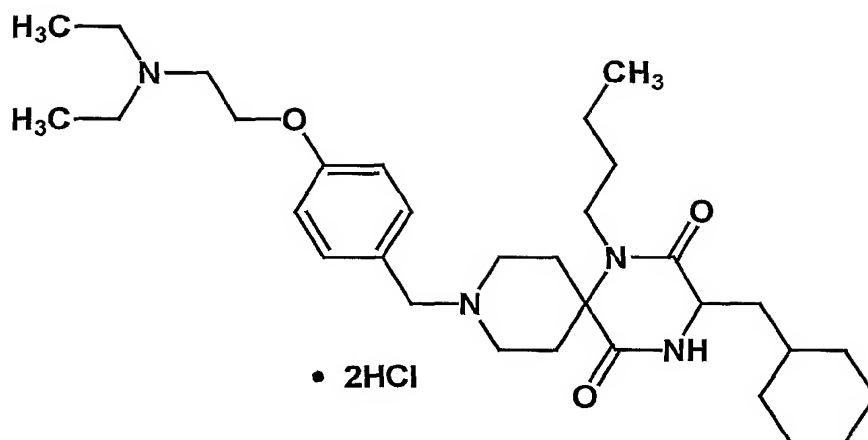
## 10 実施例 33 (1) ~ 33 (6)

n-ブチルアミンおよびN-(t-ブチルオキシカルボニル)ロイシンの代わりに、相当する化合物を用いて、参考例 11 と同様の操作をし、シクロペンタノールの代わりに、相当する化合物を用いて、参考例 12 → 実施例 33 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

15

## 実施例 33 (1)

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(2-ジエチルアミノエチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

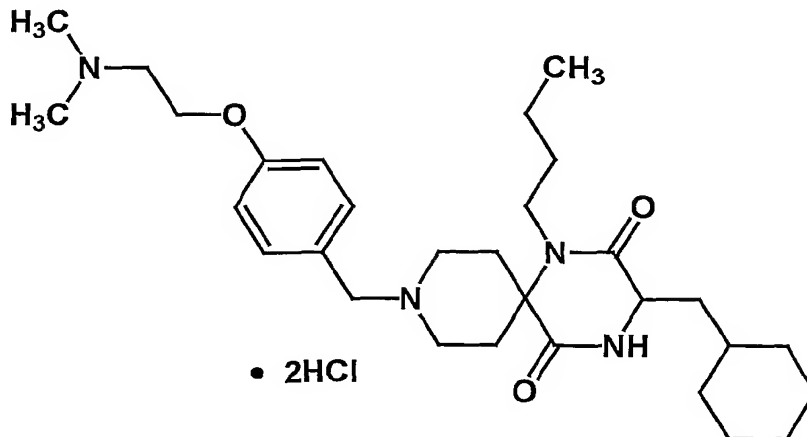


TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.40 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 5.1 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.63 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.82-1.42 (m, 10H), 1.41-1.12 (m, 11H), 1.04-0.87 (m, 5H)。

### 実施例 33 (2)

- 10 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



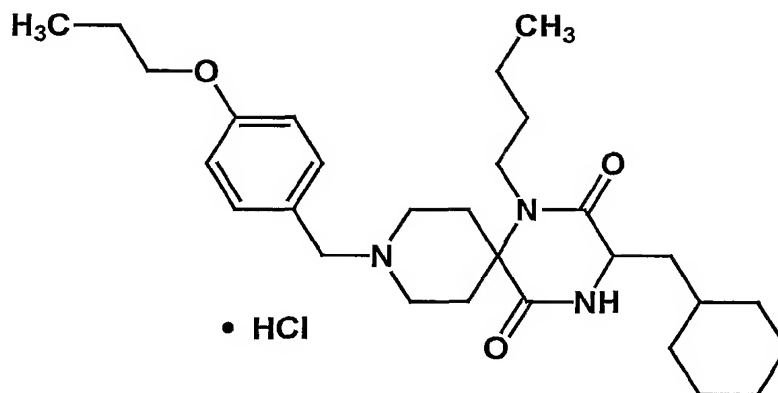


TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.39 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.61 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.83-1.12 (m, 15H), 1.04-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 33 (3)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-プロピルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



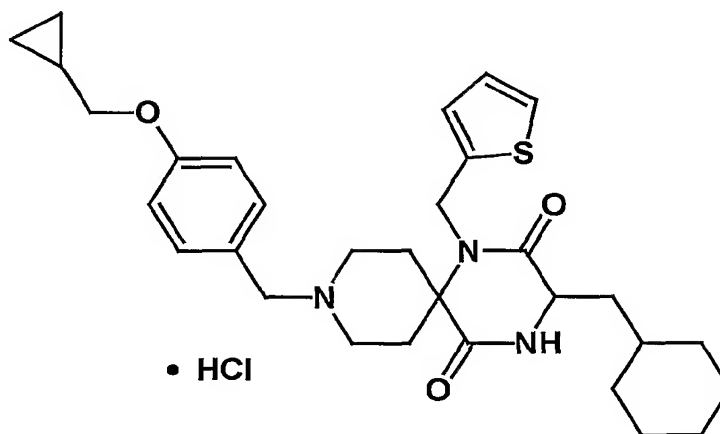
TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.43 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.27 (brs, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 4H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.86-1.14 (m, 17H), 1.03 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.89 (m, 5H)。

### 実施例 33 (4)

1-(チオフェン-2-イルメチル)-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキ

シルメチルー 9 - (4 - シクロプロピルメチルオキシフェニルメチル) - 1 ,  
4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



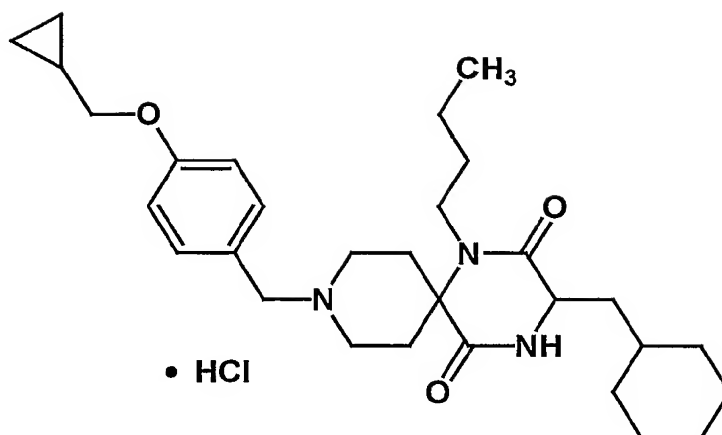
T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.27 (dd, J= 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.91 (dd, J= 5.4, 3.6 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.27 (brs, 2H), 4.14 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.59-2.36 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.84-1.44 (m, 8H), 1.35-1.12 (m, 4H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.66-0.57 (m, 2H), 0.38-0.31 (m, 2H)。

10

### 実施例 3 3 (5)

1 - ブチルー 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチルー 9 - (4 - シクロプロピルメチルオキシフェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

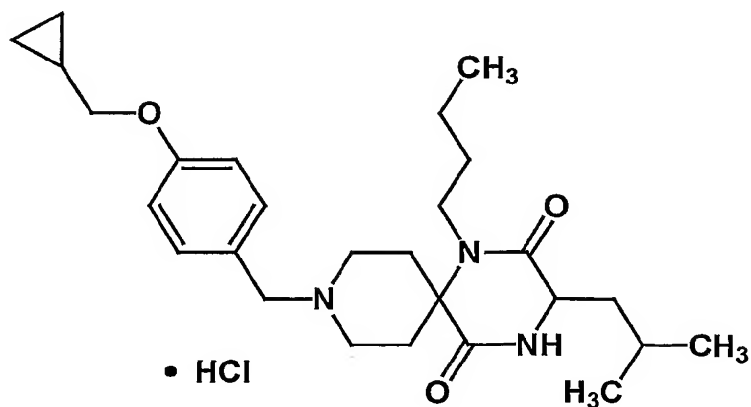


T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (brs, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 16H), 1.04-0.86 (m, 5H), 0.66-0.57 (m, 2H), 0.38-0.31 (m, 2H)。

### 実施例 3 3 (6)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-シクロプロピルメチルオキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



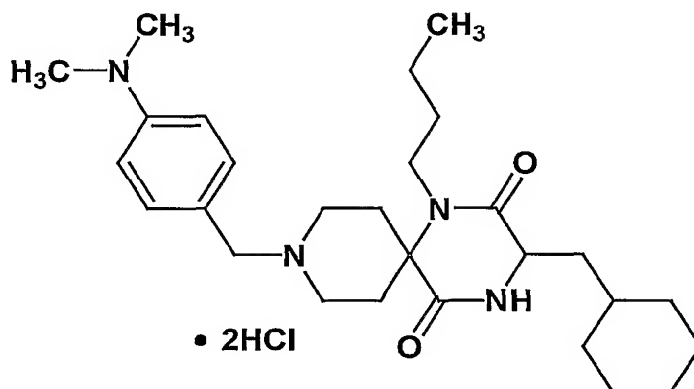
T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.26 (brs, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.50-3.33 (m, 4H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.89-1.43 (m, 5H), 1.43-1.17 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 9H), 0.66-0.58 (m, 2H), 0.38-0.31 (m, 2H)。

5

### 実施例 3 4

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(ジメチルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩



10

4-ジメチルアミノベンズアルデヒドと実施例 9 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 10 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

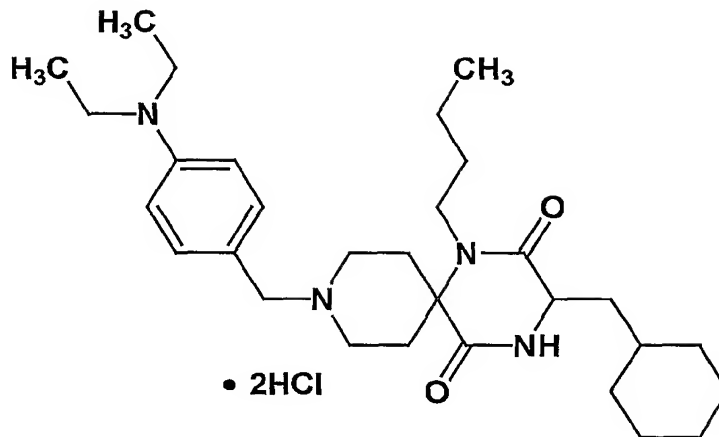
TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.8, Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 15H), 1.04-0.88 (m, 5H)。

### 実施例 3 4 (1)

20 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(ジ

エチルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・2 塩酸塩



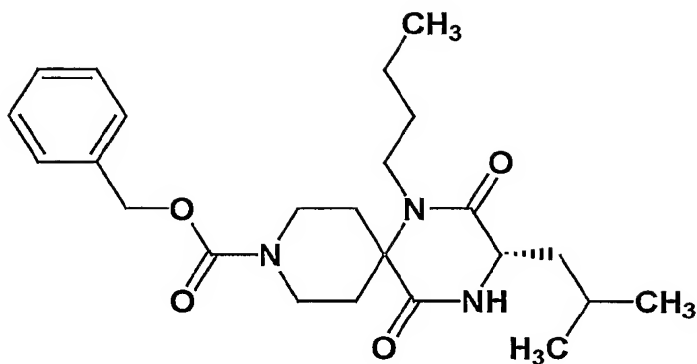
4-ジメチルアミノベンズアルデヒドの代わりに、4-ジエチルアミノベ  
ンズアルデヒドを用いて、実施例 3 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有  
する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.94-7.78 (m, 2H), 7.72-7.52 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (dd, J=  
7.5, 4.8, Hz, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 4H), 3.54-3.40 (m, 4H), 2.63-2.45  
10 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 21H), 1.04-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 3 5

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル) -  
9-ベンジルオキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン  
15



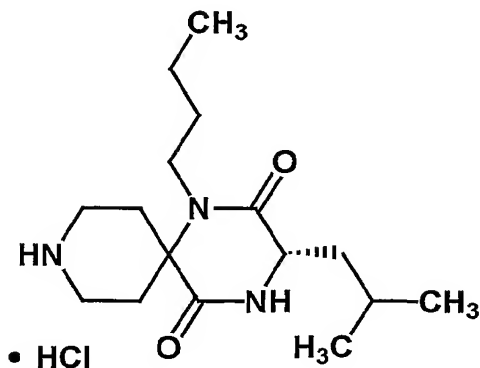
参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピ  
ペリドン、n-ブチルアミン、N-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-  
ロイシンを用いて、参考例 3→参考例 6→実施例 1 と同様の操作をし、以下  
5 の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.35 (m, 5H), 6.50 (brs, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.96  
(m, 1H), 3.62 (brs, 1H), 3.44 (brs, 1H), 3.26 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.61-1.45 (m,  
5H), 1.31 (m, 2H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.91 (t, J= 7.2 Hz,  
10 3H)。

### 実施例 3 6

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-  
1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



実施例 35 で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

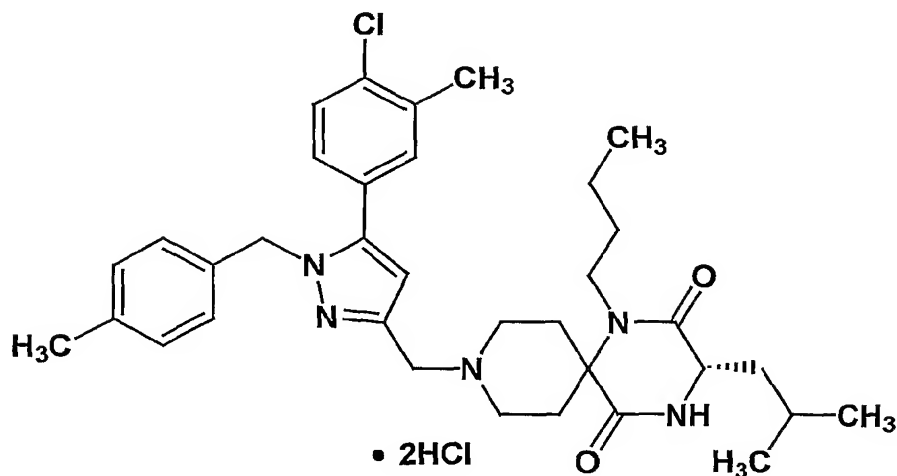
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.02 (dd, J= 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J= 12.5, 4.0 Hz, 1H),  
 5 3.72 (dd, J= 12.5, 4.0 Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 2.34-2.09 (m, 4H), 1.88-1.50 (m, 5H),  
 1.37 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (1) ~ 37 (88)

実施例 36 で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施  
 10 例 10 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

### 実施例 37 (1)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (5 - (3 - メチル - 4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル  
 15 ルメチル) ピラゾール - 3 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・2 塩酸塩

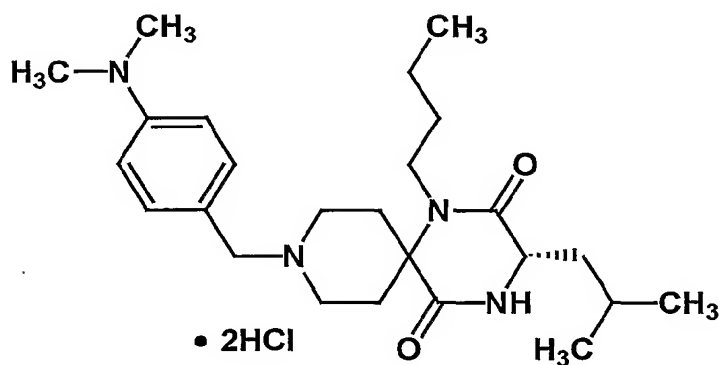


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J= 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.97-3.76 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H),  
 5 1.91-1.46 (m, 5H), 1.46-1.30 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 6H)。

### 実施例 37 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - ジメチルアミノフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
 10 [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



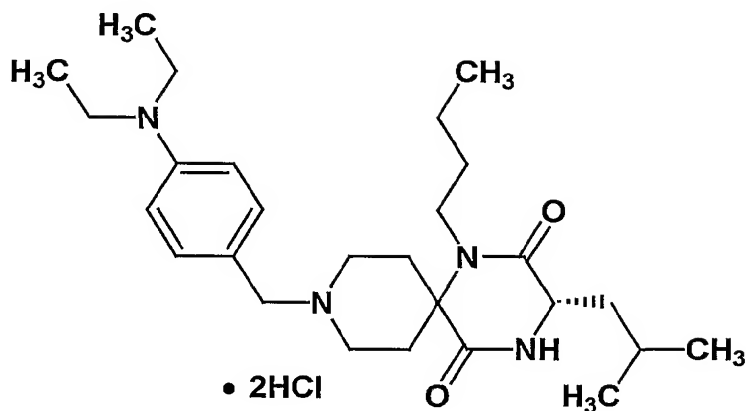
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H),  
 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 2.56 (m, 2H),  
 15 2.18 (m, 2H), 1.88-1.30 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94  
 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (3)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 20 9 - (4 - ジエチルアミノフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ



## [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

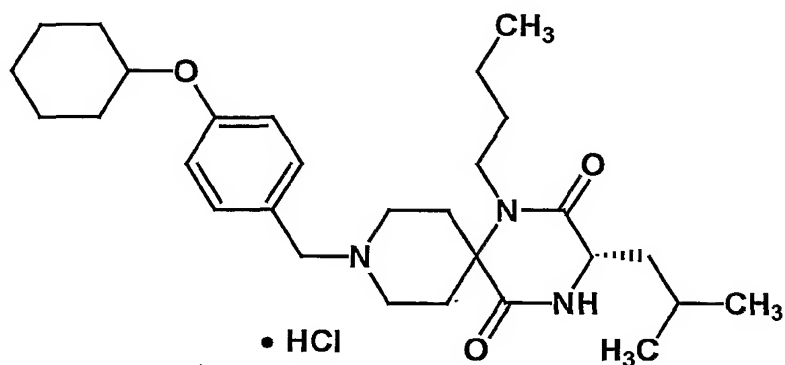


T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96-7.82 (m, 2H), 7.74-7.55 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.60 (m, 6H), 3.55-3.40 (m, 4H), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.89-1.26 (m, 7H), 1.15 (t, J= 7.2 Hz, 6H), 1.00-0.87 (m, 9H)。

## 実施例 37 (4)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - シクロヘキシルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
 スピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩



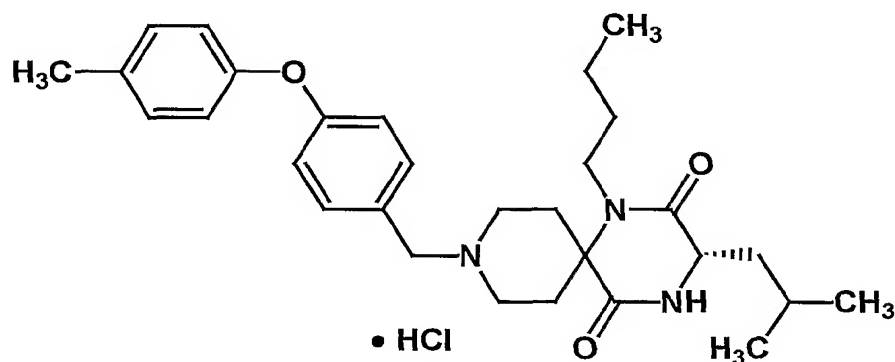
T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45-7.42 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.27

(s, 2H), 4.00 (dd, J= 8.0, 4.5 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.47 (brd, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.86-1.32 (m, 15H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

#### 5 実施例 37 (5)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

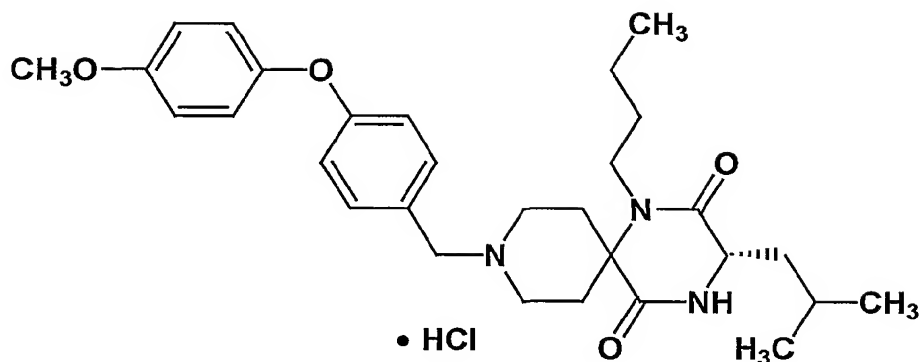


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 8.0, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.48 (brd, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 5H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.85-1.48 (m, 5H), 1.41-1.31 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

15

#### 実施例 37 (6)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メトキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



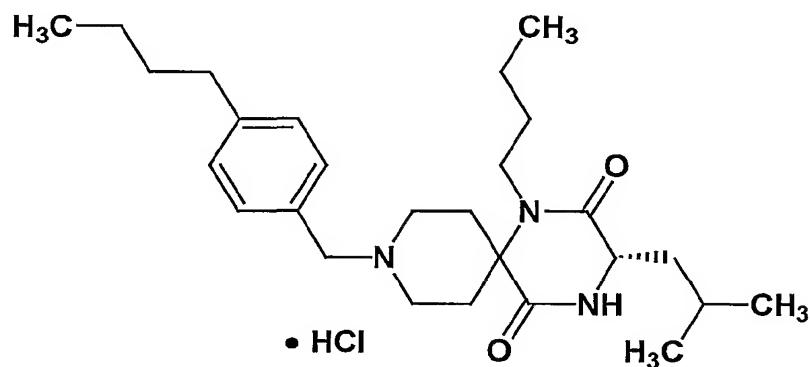
T L C : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49-7.46 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 6H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 5H), 3.48 (brd, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.83-1.48 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

### 実施例 37 (7)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - ブチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・塩酸塩



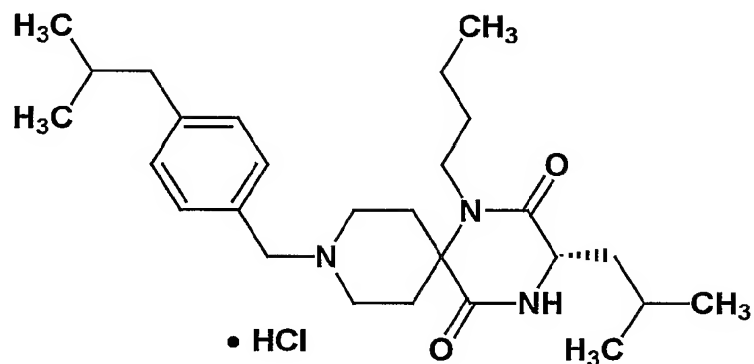
T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.67 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 11H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz,

3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (8)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
5 9 - (4 - (2 - メチルプロピル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

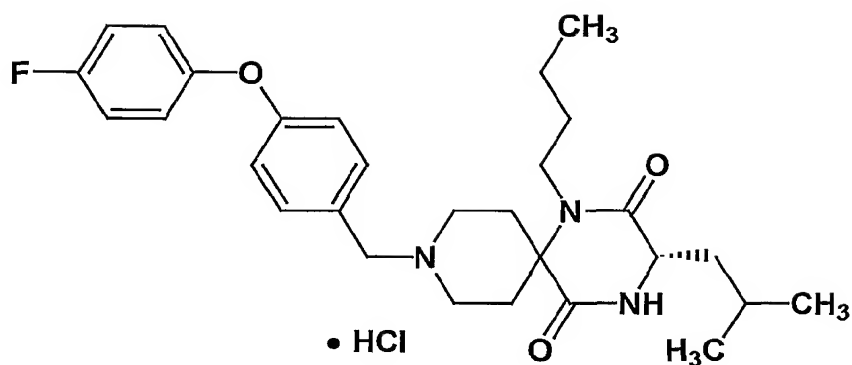


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
10 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 4H), 2.53 (d, J= 7.2  
Hz, 2H), 2.53-2.30 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96-1.26 (m, 8H), 0.95 (t, J= 7.8 Hz,  
3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J= 6.6 Hz, 6H)。

### 実施例 37 (9)

15 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (4 - フルオロフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
- トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

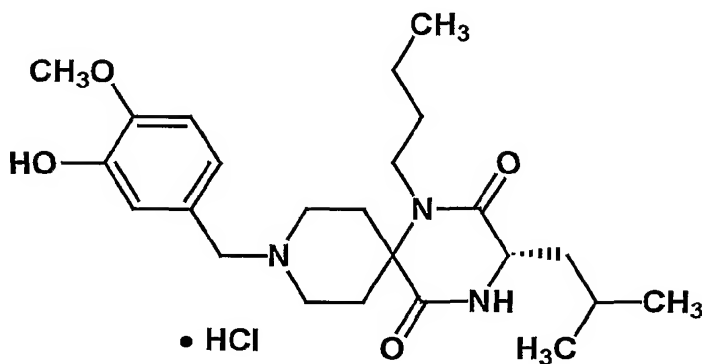


T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.04 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H),  
 5 2.46-2.10 (m, 4H), 1.90-1.24(m, 7H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (10)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



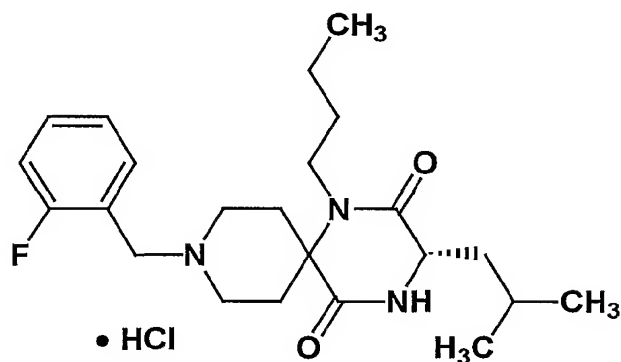
T L C : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.03-6.94 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H),  
 15 3.89 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.42-2.08 (m, 4H), 1.88-1.24(m,

7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (11)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 5 9 - (2 - フルオロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩

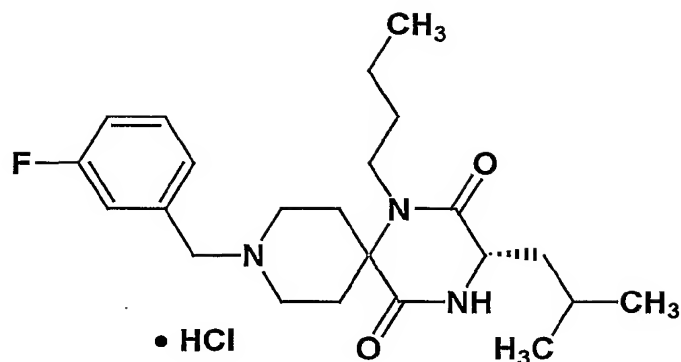


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.64-7.54 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.01 (dd, J=  
 10 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.19  
 (m, 2H), 1.82-1.49 (m, 5H), 1.35 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz,  
 3H), 0.93 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (12)

15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3 - フルオロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩

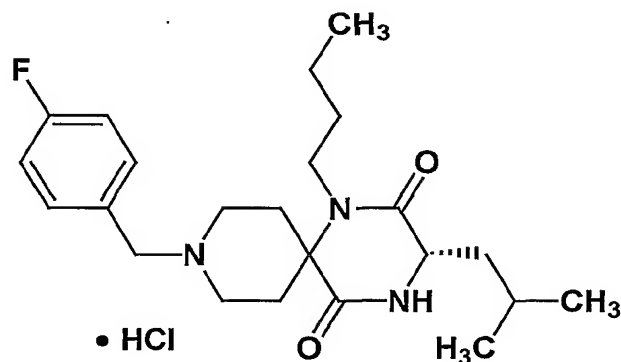


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 4H), 1.42-1.28 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 9H)。

### 実施例 37 (13)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - フルオロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩



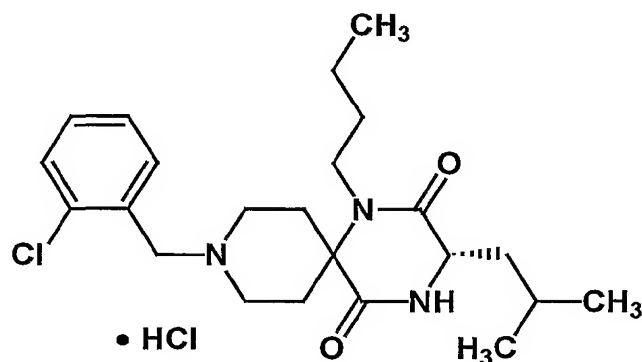
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 4H), 2.44-2.13 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 4H), 1.42-1.28 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 9H)。

4H), 1.84-1.46 (m, 5H), 1.37 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 9H)。

### 実施例 37 (14)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
5 9 - (2 - クロロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩



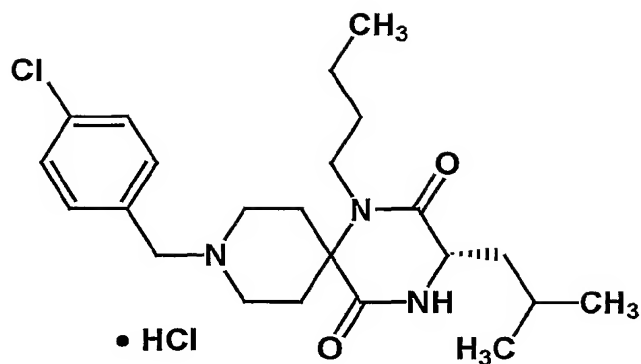
TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56-7.45  
10 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.42-  
3.32 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.85-1.46 (m, 5H), 1.35 (m, 2H),  
0.97-0.92 (m, 9H)。

### 実施例 37 (15)

15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - クロロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩





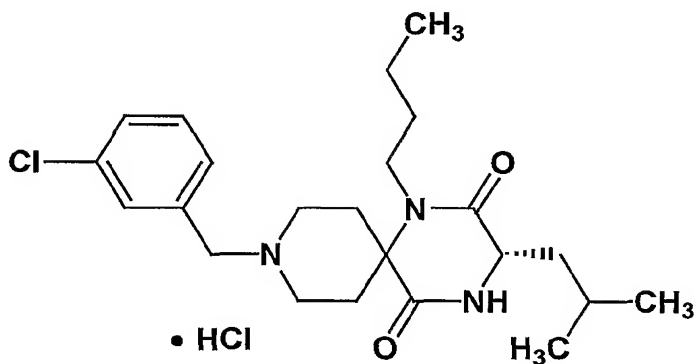
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H),  
 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5, Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 4H), 2.49-2.52 (m,  
 5 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 9H)。

### 実施例 37 (16)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3 - クロロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・塩酸塩

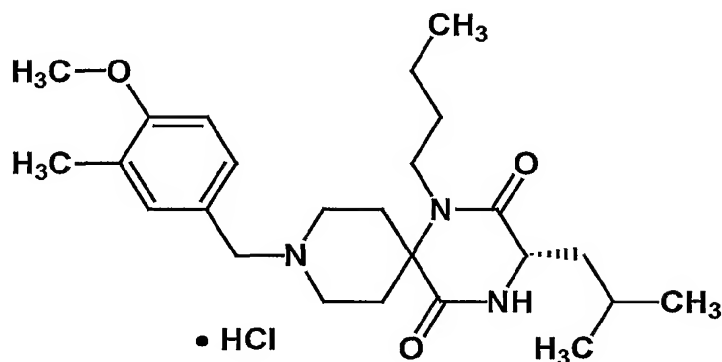


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.00 (dd, J=  
 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 4H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.27-2.08  
 15 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 9H)。

実施例 37 (17)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3 - メチル - 4 - メトキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
 5 スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

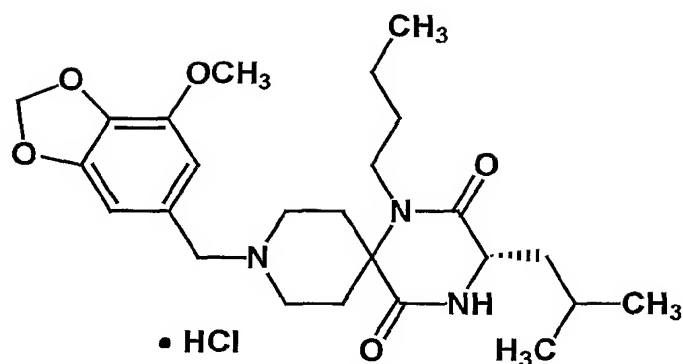


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.38-7.30 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.00  
 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.52-3.33 (m, 4H), 2.50-  
 10 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.90-1.43 (m, 5H), 1.43-1.28 (m, 2H),  
 0.99-0.88 (m, 9H)。

実施例 37 (18)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 15 9 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソラン - 5 - イルメチル) - 1,  
 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

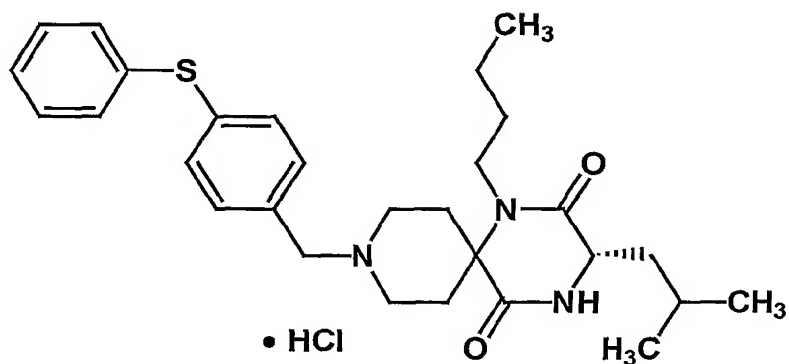


T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.85 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H),  
 4.25 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.66 (m, 2H), 3.52-3.32  
 5 (m, 4H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.43 (m, 5H), 1.43-1.29 (m, 2H),  
 0.99-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 37 (19)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - フェニルチオフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩



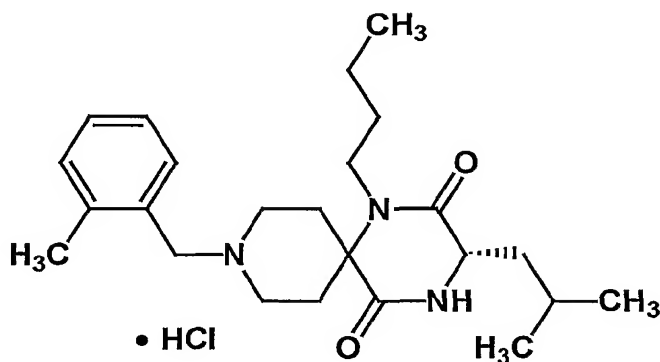
T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50-7.36 (m, 7H), 7.30 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.00  
 15 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.53-3.32 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H),

2.26-2.06 (m, 2H), 1.90-1.42 (m, 5H), 1.42-1.27 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 9H)。

実施例 37 (20)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
5 9 - (2 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

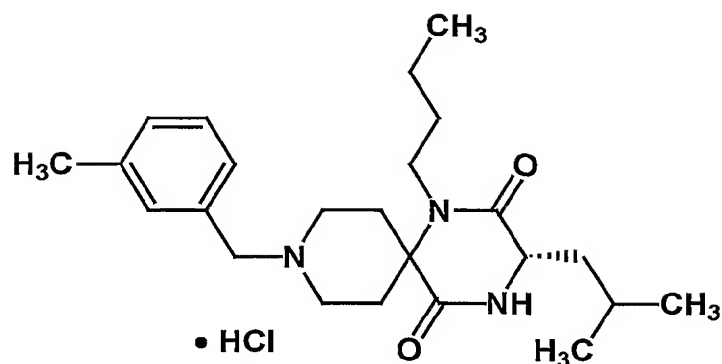


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.01  
10 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.48  
(m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.90-1.42 (m, 5H), 1.36 (sextet, J= 7.2 Hz, 2H), 0.94 (d, J= 6.6  
Hz, 3H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

実施例 37 (21)

15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (3 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

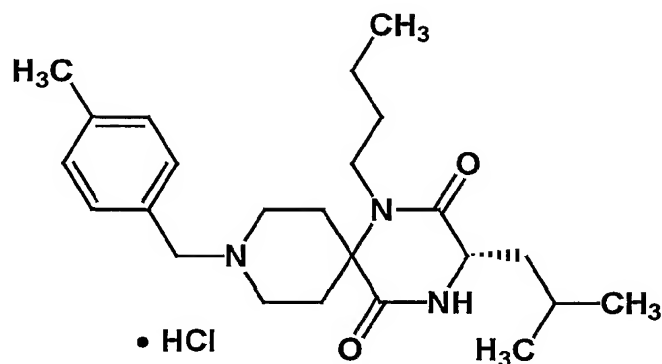


T L C : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.41-7.29 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H),  
 3.79 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.90-1.44  
 5 (m, 5H), 1.36 (sextet, J= 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H),  
 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (22)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
 ウンデカン・塩酸塩



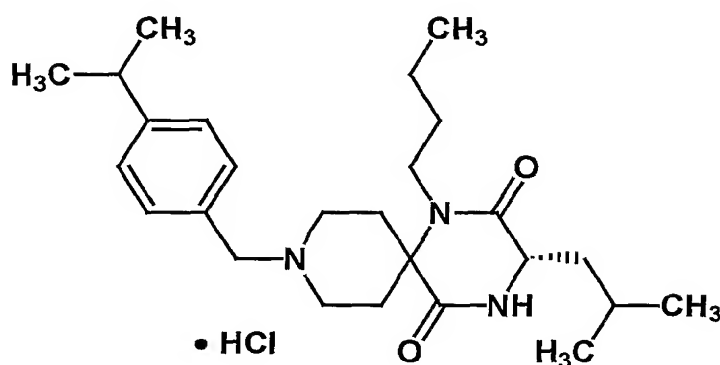
T L C : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.43 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 15 4.00 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.37 (s,

3H), 2.17 (m, 2H), 1.88-1.44 (m, 5H), 1.36 (sextet, J= 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (23)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (1 - メチルエチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

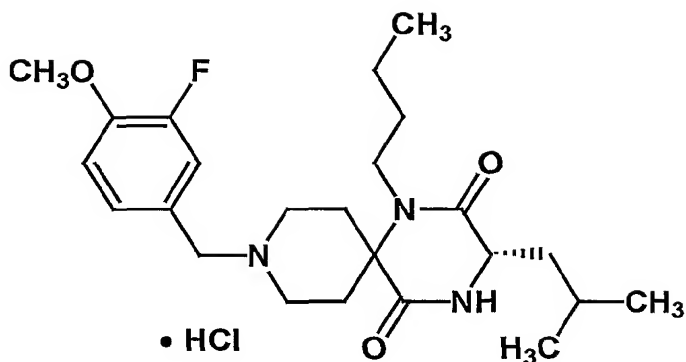


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 1.26 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.9 Hz, 3H)。

### 15 実施例 37 (24)

- (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

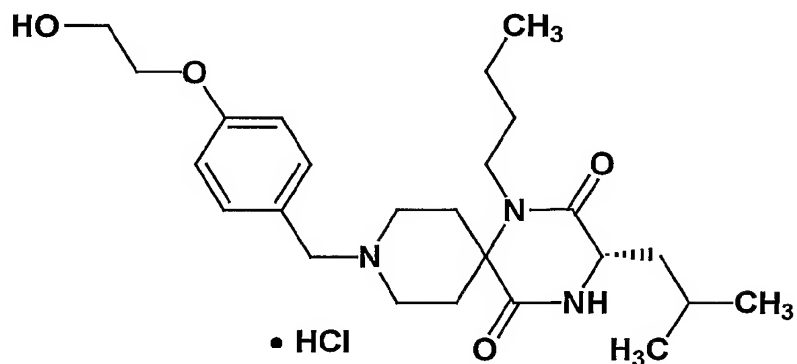


T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86-3.64 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.56-2.32 (m, 2H),  
 5 2.28-2.08 (m, 2H), 1.90-1.26(m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (25)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



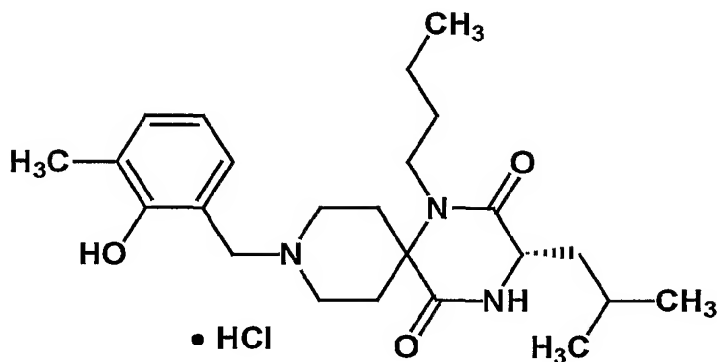
T L C : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H),  
 15 4.09 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 3.86-

3.64 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.24(m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 3 7 ( 2 6 )

- 5 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



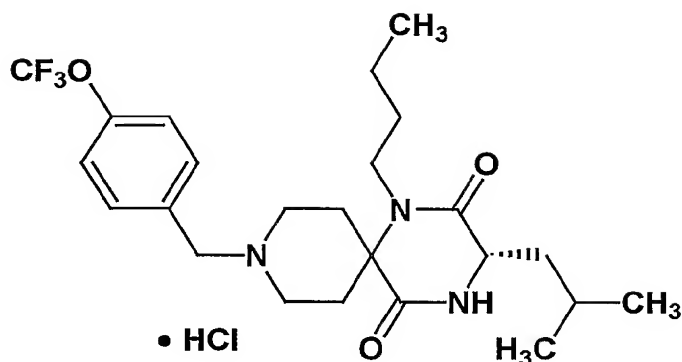
T L C : R f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.24 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 6.89 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.44-2.08 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.90-1.24(m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 15 実施例 3 7 ( 2 7 )

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - トリフルオロメチルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



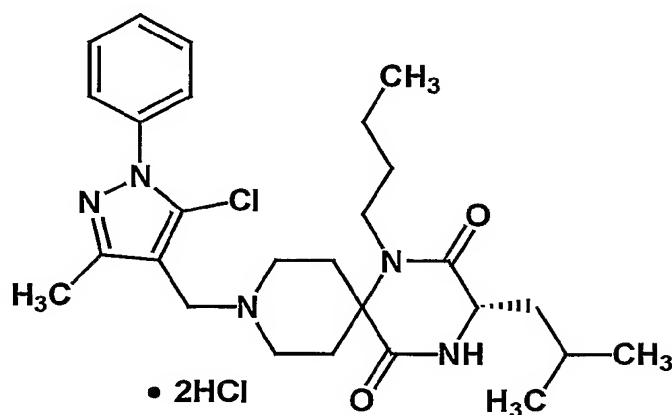


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.71 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.56-2.36 (m,  
 5 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28(m, 7H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz,  
 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (28)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (3 - メチル - 5 - クロロ - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル)  
 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



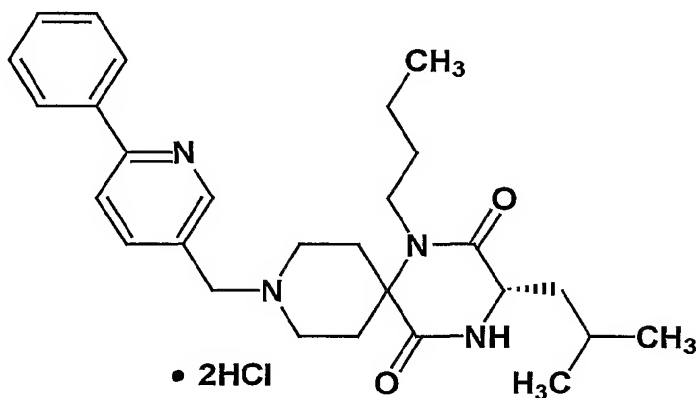
TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.50 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H),

3.98-3.80 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.92-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

## 5 实施例 37 (29)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(6-フェニルピリジン-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

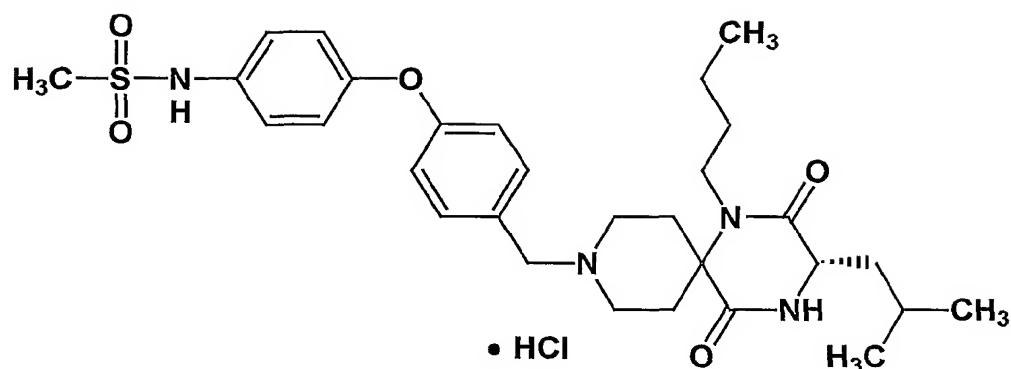


10     T L C : R f    0.28 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;  
        NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.17 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H),  
        7.73-7.65 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.2, 4.2 Hz, 1H), 4.02-3.82 (m, 2H),  
        3.64-3.42 (m, 2H), 3.78-3.56 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.88-1.24 (m, 7H), 0.96 (d,  
        J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

15

### 实施例 3 7 (30)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

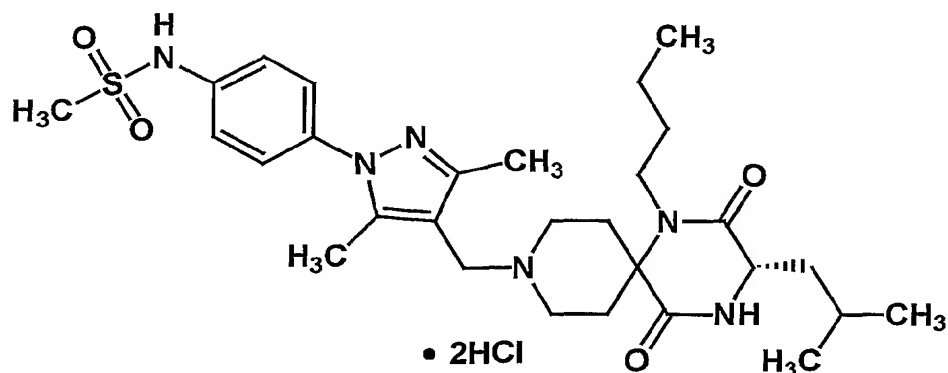


TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.50-2.08 (m, 4H), 1.88-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (31)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

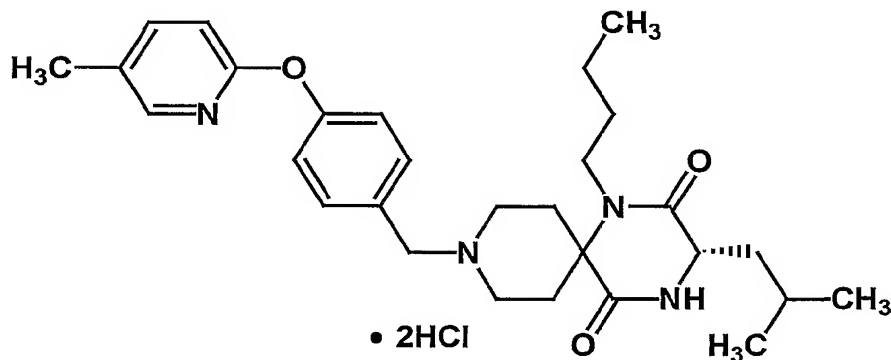


TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.56-3.42 (m,  
 2H), 3.05 (s, 3H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H),  
 1.90-1.28 (m, 7H), 0.97 (t, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz,  
 5 3H)。

### 実施例 3 7 ( 3 2 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( 2 - メチルプロピル ) -  
 9 - ( 4 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ ) フェニルメチル ) - 1 ,  
 10 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

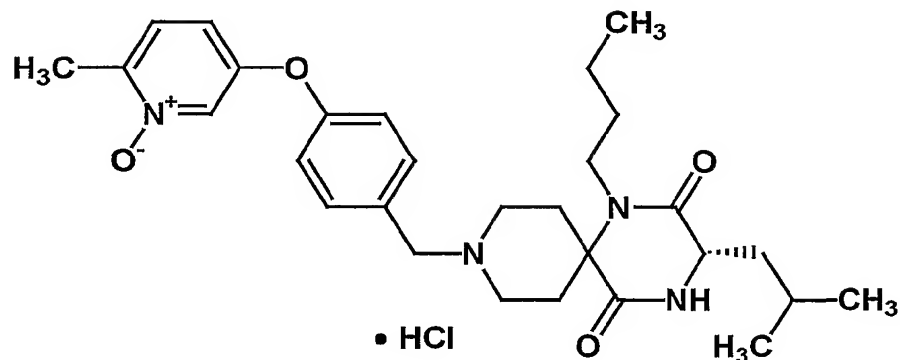


T L C : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.7 Hz, 2H),  
 7.30 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz,  
 15 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 4H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.08  
 (m, 2H), 1.88-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d,  
 J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 3 7 ( 3 3 )

20 ( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( 2 - メチルプロピル ) -

9- (4- (6-メチルピリジニ-1-オキシド-3-イルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

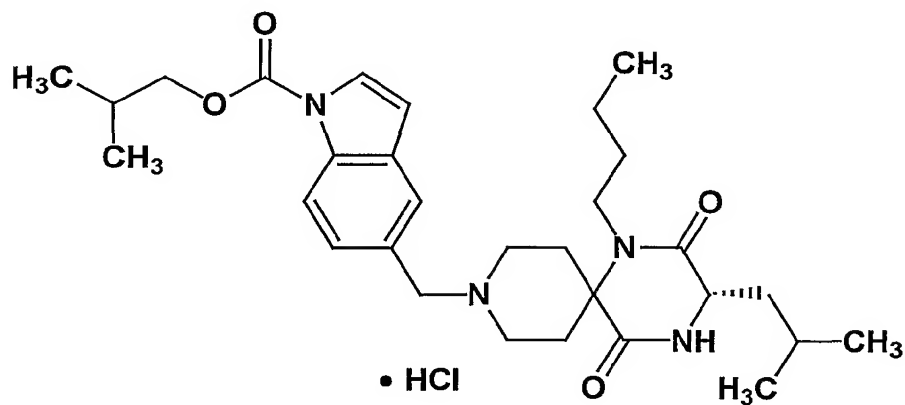


TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム:メタノール=10:1);

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.64-2.40 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J=7.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 37 (34)

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (1- (2-メチルプロピルオキシカルボニル) インドール-5-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

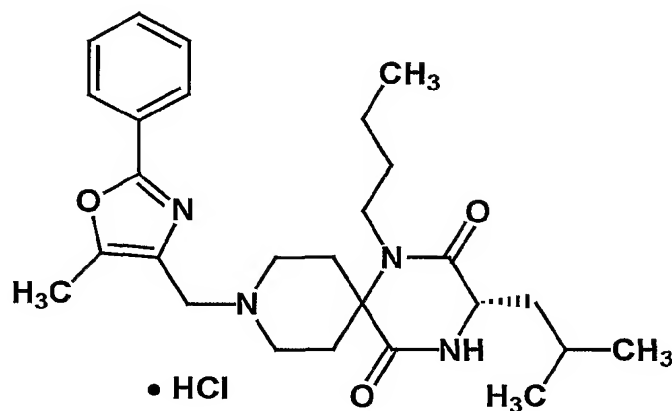


T L C : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.16 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.27 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H),  
 5 2.48-2.30 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 3H), 1.88-1.24 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (35)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (2 - フェニル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

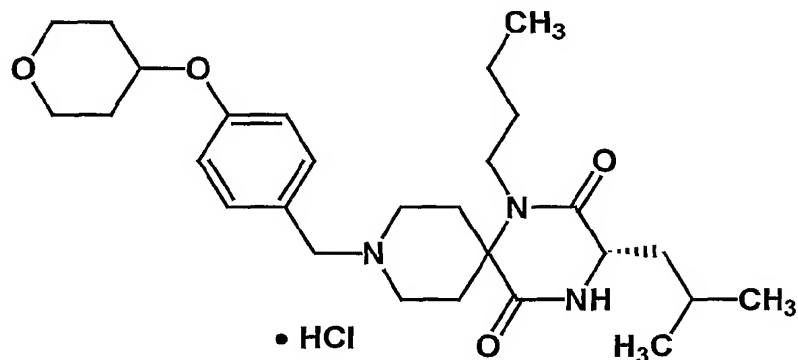


T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.05-8.02 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.53-2.36 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H),  
 15 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (36)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

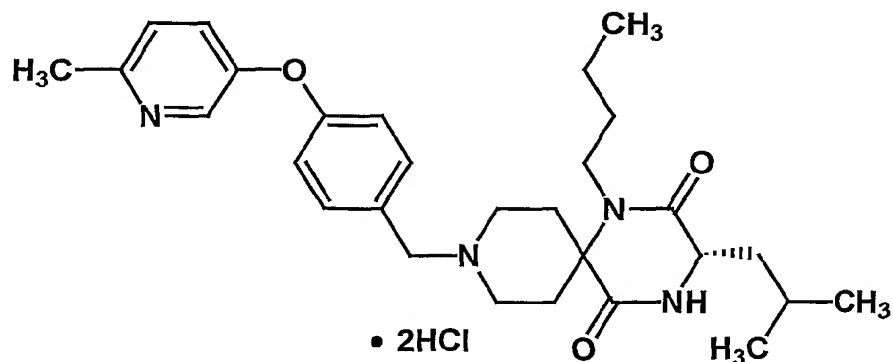


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (m, 1H),  
4.29 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H),  
3.64-3.56 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.24-1.98 (m, 4H), 1.88-  
1.26 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

### 実施例 37 (37)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩



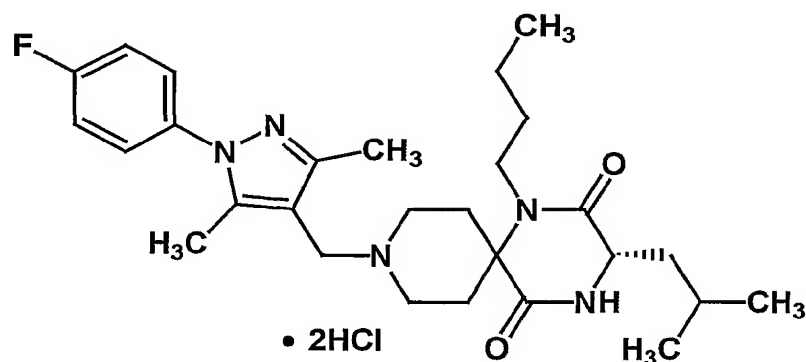
15

T L C : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.55 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J= 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.70 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (38)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



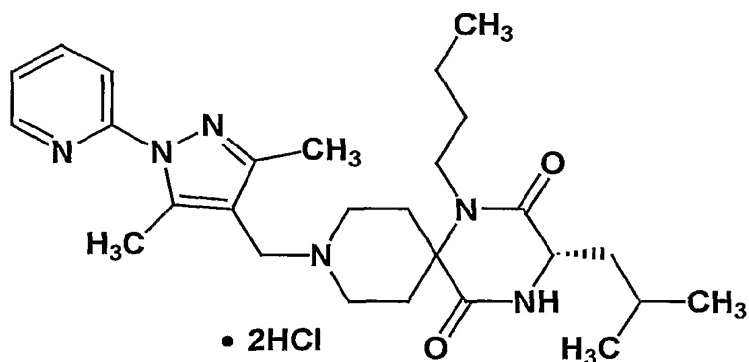
T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.55-7.46 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.63-2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.43 (m, 5H), 1.43-1.30 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 9H)。

### 20 実施例 37 (39)



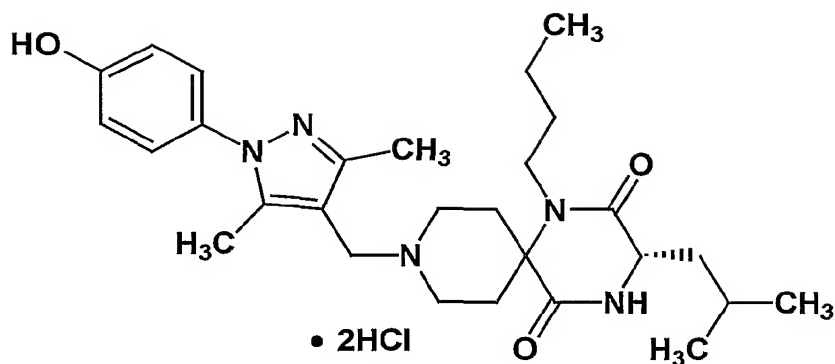
(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-  
9-(3,5-ジメチル-1-(ピリジン-2-イル)ピラゾール-4-イル  
メチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d,  
J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz,  
1H), 3.96-3.73 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.70-2.48  
10 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.92-1.43 (m, 5H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.99-  
0.90 (m, 9H)。

### 実施例 37 (40)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-  
9-(3,5-ジメチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-  
15 -イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩  
酸塩

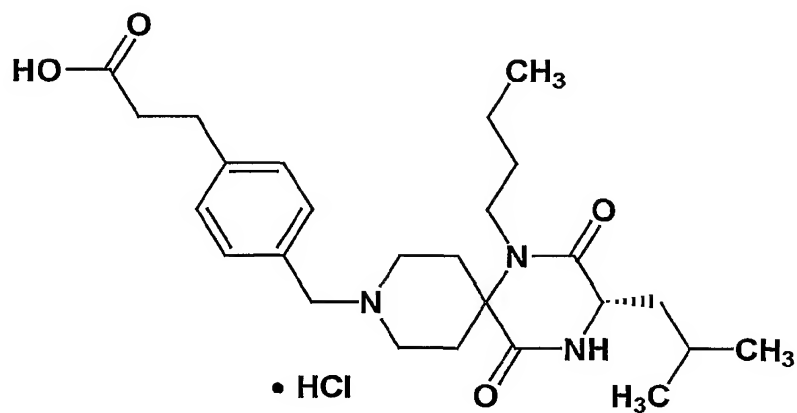


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.30 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.73-1.32 (m, 6H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

### 实施例 3 7 (4 1)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - (2 - カルボキシエチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリ  
 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



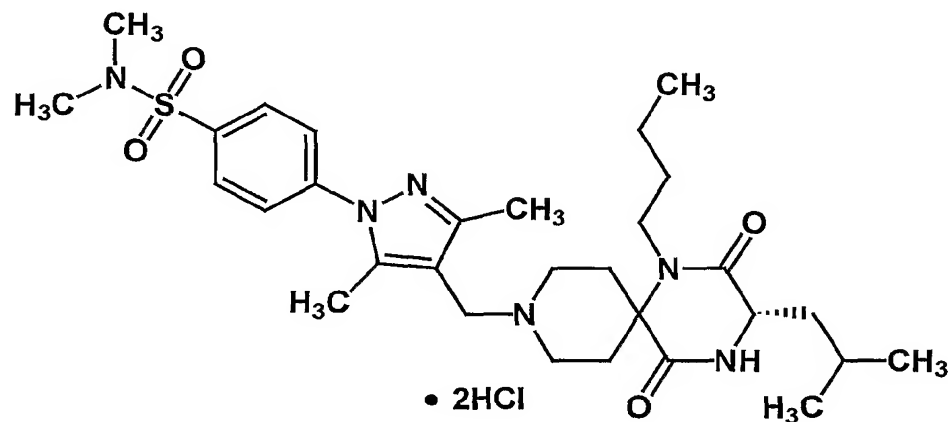
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),

4.00 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 4H), 2.96 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.84-1.32 (m, 7H), 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

### 5 実施例 37 (42)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ジメチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



10

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

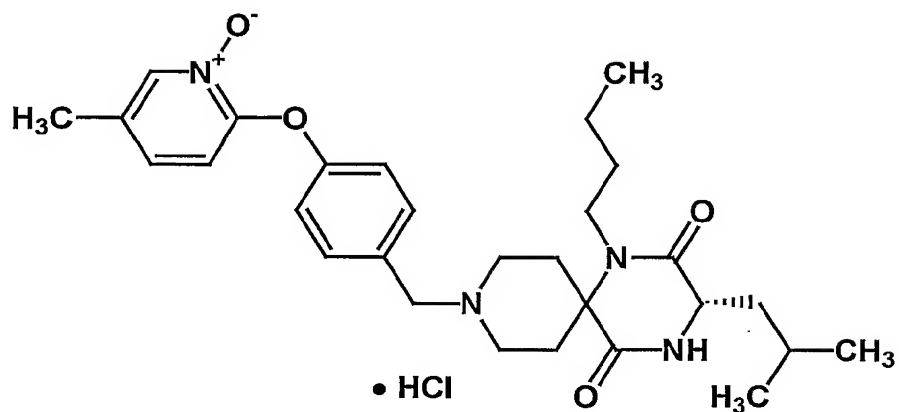
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.56 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.90-1.46 (m, 5H), 1.38 (sextet, J= 7.2 Hz, 2H), 0.98-0.93 (m, 9H)。

15

### 実施例 37 (43)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (5 - メチルピリジン - 1 - オキシド - 2 - イルオキシ) フェニル)

ルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

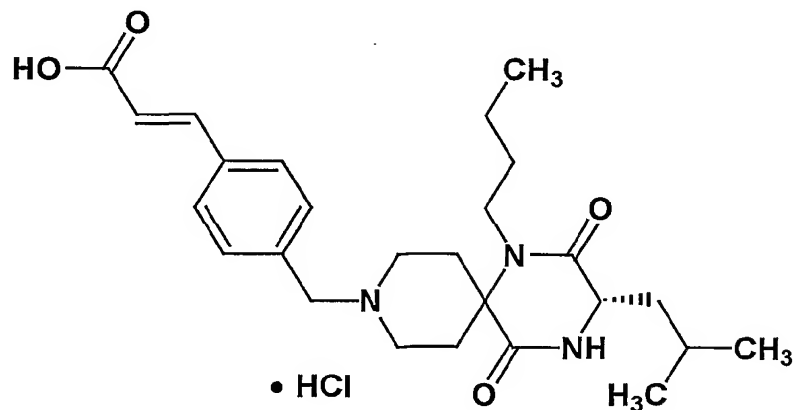


TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.77 (brs, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 1H),  
 5 7.03-6.97 (m, 2H), 6.73 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H),  
 3.86-3.68 (m, 2H), 3.51-3.36 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 2H), 2.18 (s, 3H),  
 1.90-1.44 (m, 5H), 1.36 (sextet, J= 7.2 Hz, 2H), 0.97-0.91 (m, 9H)。

#### 実施例 37 (44)

10 (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル) -  
 9-(4-(2-カルボキシ-1-エテニル)フェニルメチル) - 1, 4,  
 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

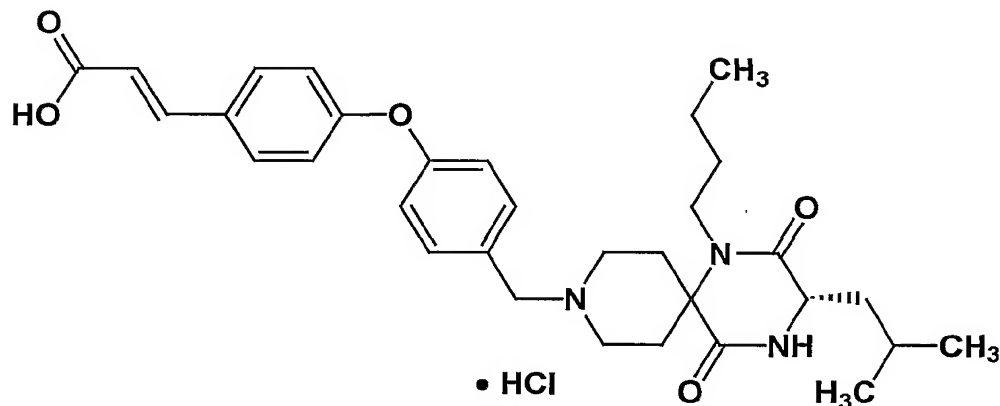


T L C : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J= 16.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (45)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (4 - (2 - カルボキシ - 1 - エテニル) フェニルオキシ) フェ  
10 ニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



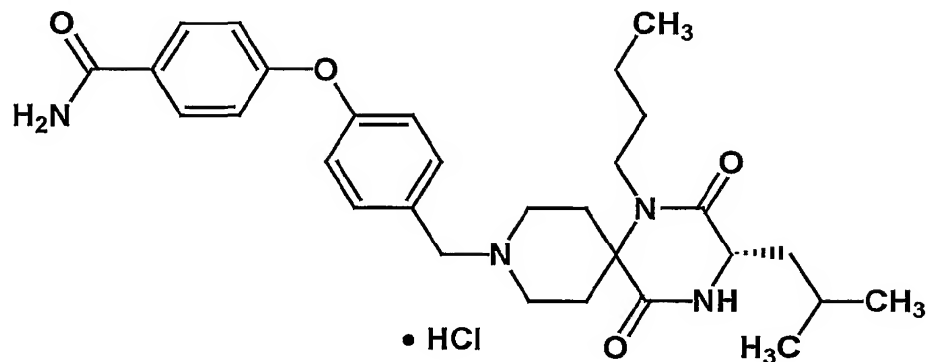
T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69-7.57 (m, 5H), 7.14 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.42 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.88-1.25 (m, 7H), 0.98-0.88 (m, 9H)。

### 実施例 37 (46)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (4- (4-アミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

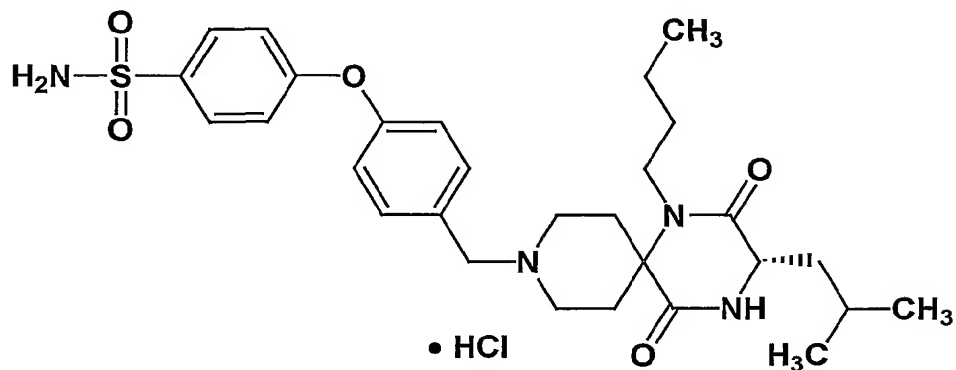


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5, Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.58-3.35 (m, 4H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 1.00-0.86 (m, 9H)。

#### 10 実施例 37 (47)

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (4- (4-アミノスルホニルフェニルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

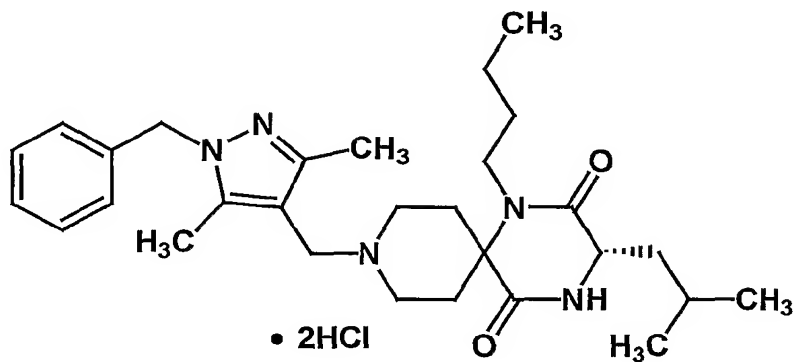


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.28 (brs, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5, Hz, 1H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 4H), 2.44- 2.26 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.89-1.26 (m, 7H), 1.00-0.88 (m, 9H)。

### 実施例 37 (48)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - ベンジルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 2 塩酸塩



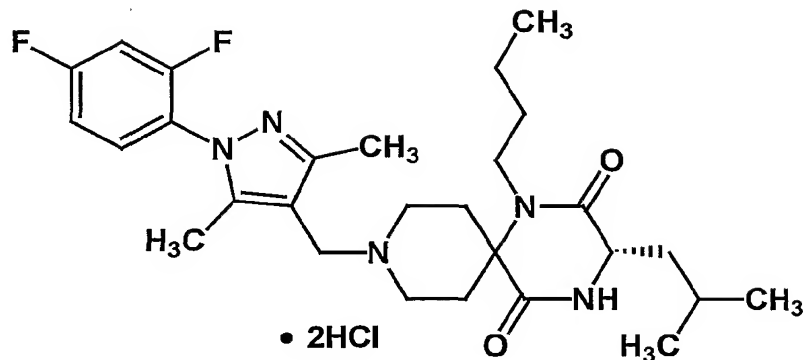
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.41-7.33 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.87-1.31 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (49)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピラゾール

－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・  
２塩酸塩

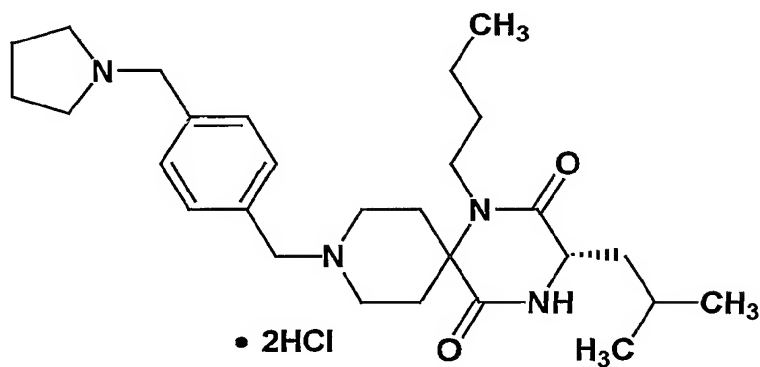


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.53 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.86-1.34 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 37 (50)

(3S)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（２－メチルプロピル）－  
９－（４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニルメチル）－１，４，９  
－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・２塩酸塩



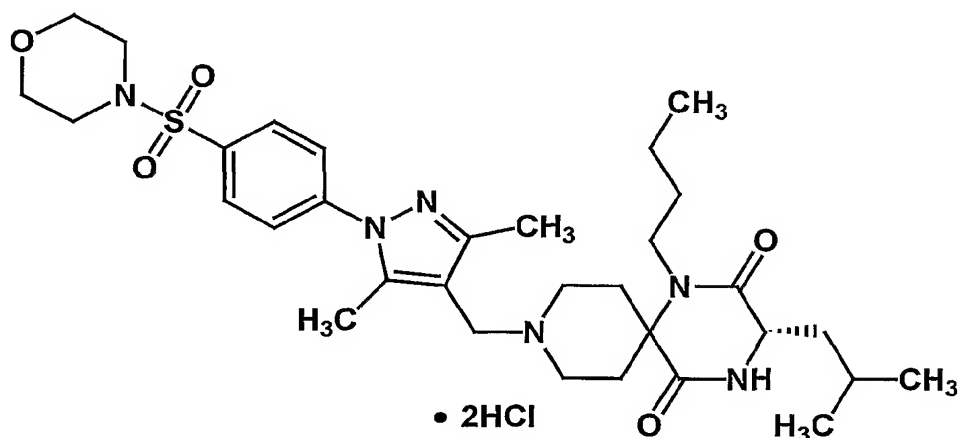


T L C : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H),  
 4.40 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 6H),  
 3.25-3.12 (m, 2H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.28-1.95 (m, 6H), 1.88-1.42 (m, 5H), 1.42-  
 5 1.30 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 37 (51)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル)  
 10 フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・2 塩酸塩

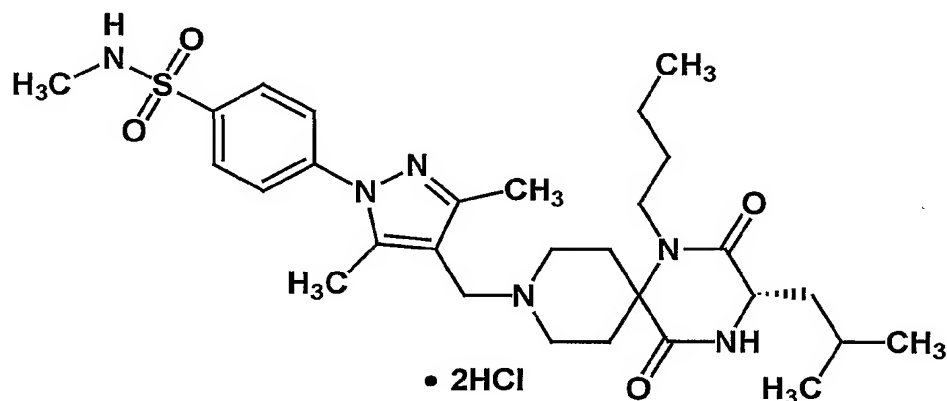


T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 15 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.95-3.72 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.66-3.57 (m,  
 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 4H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s,  
 3H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 9H)。

### 実施例 37 (52)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (メチルアミノスルホニル) フェニル)  
 ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
 ンデカン・2 塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

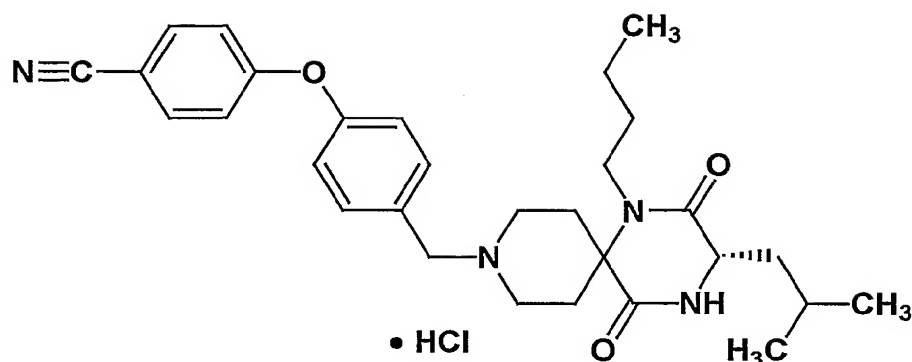
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H),  
 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.44-3.30 (m,  
 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36-2.16 (m, 2H),  
 1.90-1.26 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10

### 実施例 37 (53)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (4 - シアノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 -  
 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

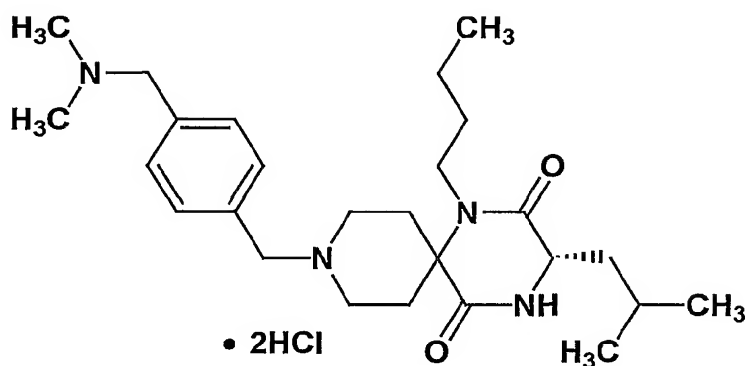


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.88-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 37 (54)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (ジメチルアミノメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



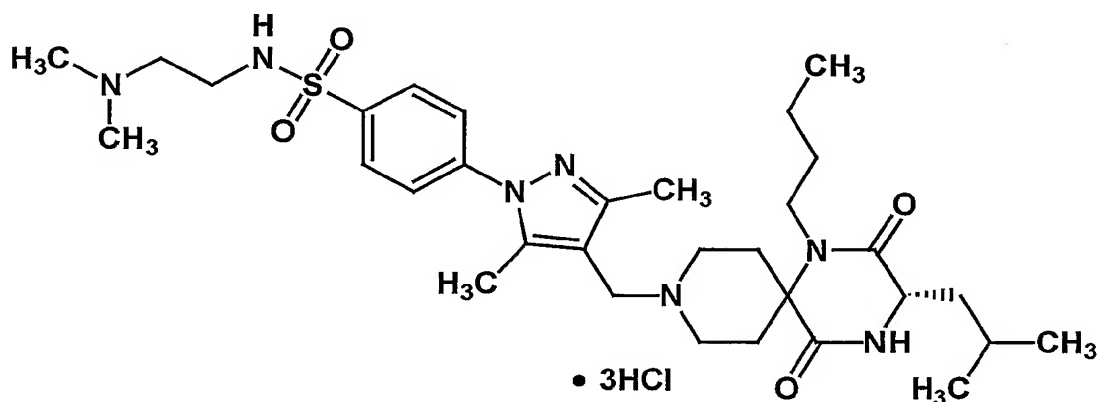
TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 4H),

2.87 (s, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.88-1.32 (m, 7H), 0.97-0.92 (m, 9H)。

### 実施例 37 (55)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩

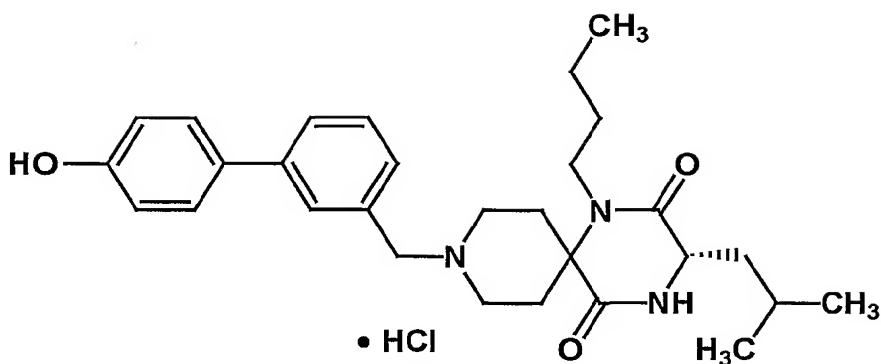


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.68-3.45 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 6H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.88-1.34 (m, 7H), 0.98-0.92 (m, 9H)。

15

### 実施例 37 (56)

- (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

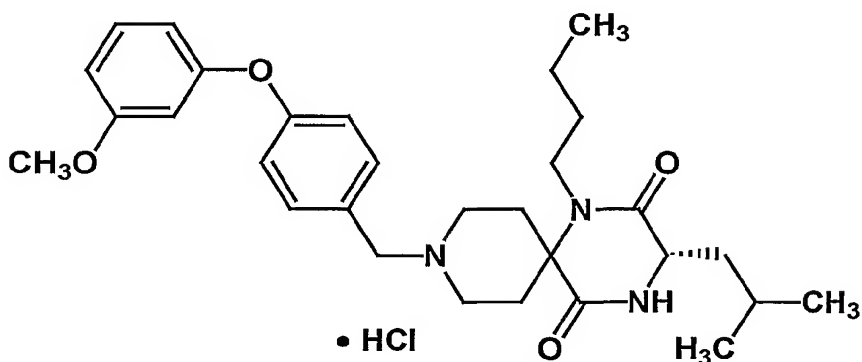


T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00  
 5 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H),  
 2.53-2.33 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 1.43-1.25 (m, 2H), 0.94 (d,  
 J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

### 実施例 37 (57)

10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (3 - メトキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5

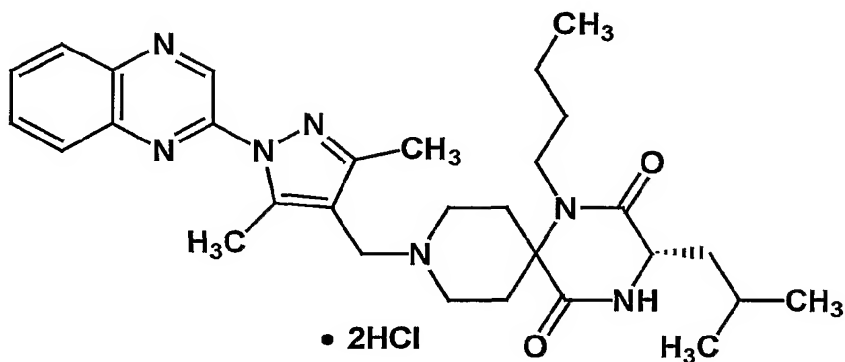
Hz, 2H), 6.75 (ddd, J= 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.60-6.57 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51-3.34 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.42-2.12 (m, 2H), 1.84-1.33 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

5

### 実施例 37 (58)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (キノキサリン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩

10 酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

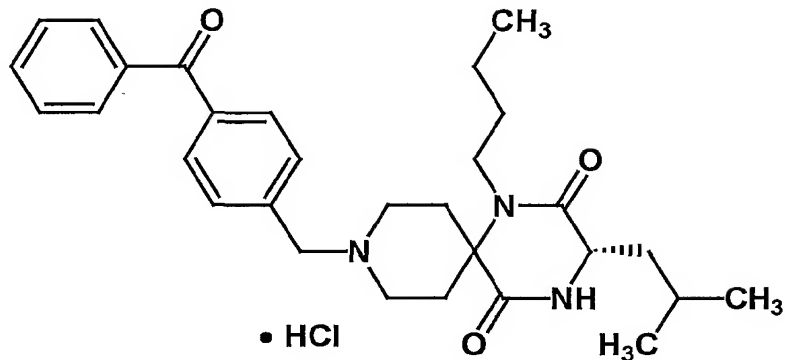
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.51 (s, 1H), 8.12 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.86-1.33 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H)。

15

### 実施例 37 (59)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (4-フェニルカルボニルフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

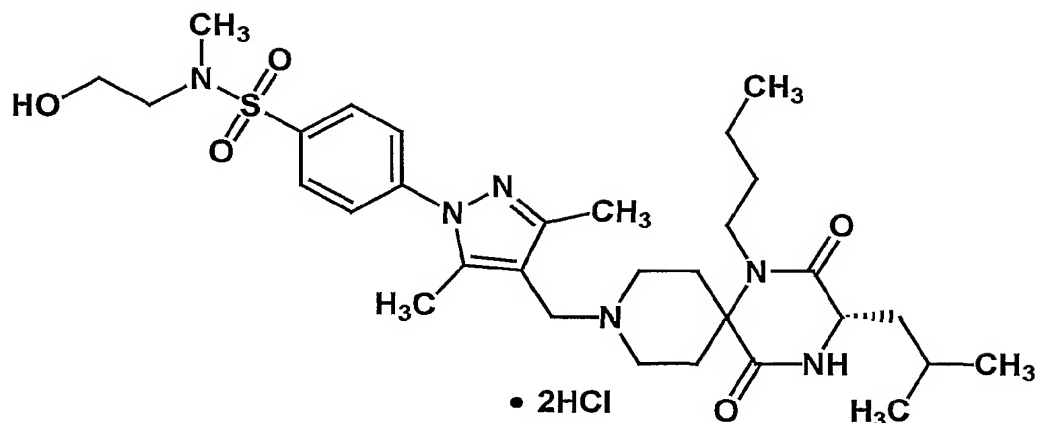


TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81-7.67 (m, 5H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.78 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.88-1.24 (m, 7H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

#### 10 実施例 37 (60)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) - 9- (3, 5-ジメチル-1- (4- (N- (2-ヒドロキシエチル) - N-メチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

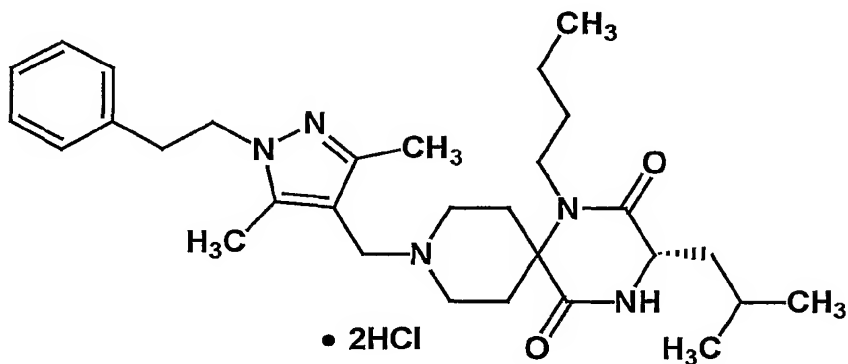


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.70 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.20 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 实施例 37 (61)

10 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - フェニルエチル) ピラゾール - 4 - イ  
ルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : Rf 0.24 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

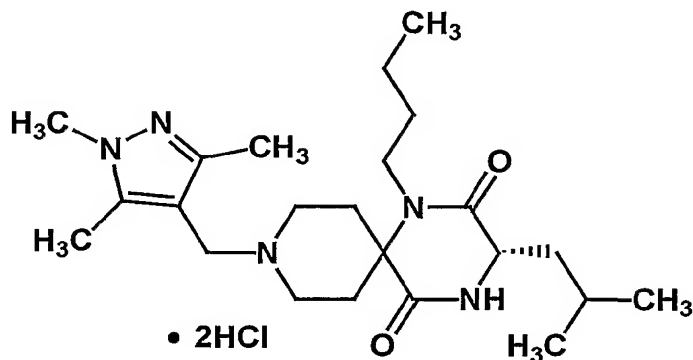


NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.31-7.23 (m, 3H), 7.10 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.58-3.32 (m, 4H), 3.13 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90-1.36 (m, 7H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J=

5 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (62)

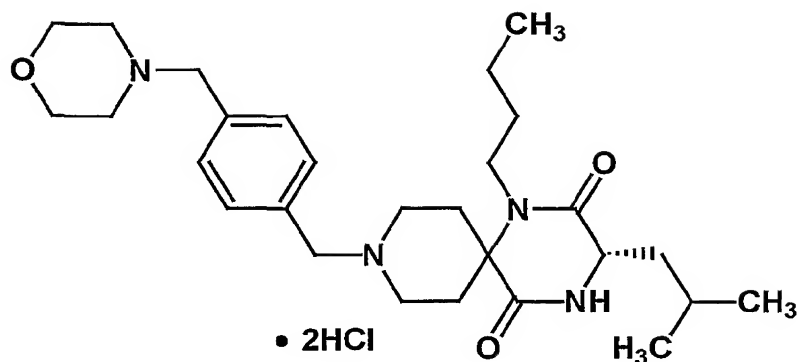
(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (1, 3, 5 - トリメチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9  
10 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.28 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H),  
3.87-3.69 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H),  
15 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.98-0.85 (m, 9H)。

### 実施例 37 (63)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
20 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩

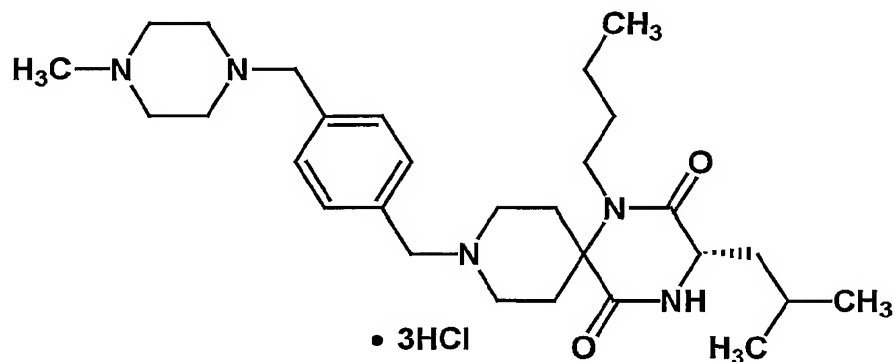


T L C : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.00 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.10-3.70 (m, 6H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.40-3.16 (m, 4H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.88-1.28 (m, 7H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

#### 実施例 37 (64)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルピペラジニン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



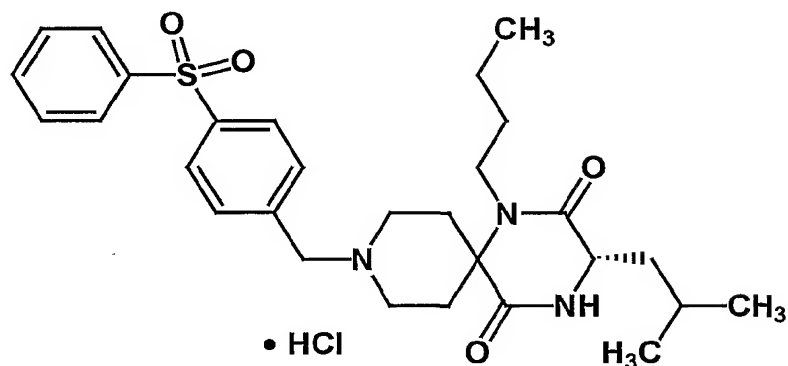
T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.56 (m, 10H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.85-1.33 (m, 7H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93

(d, J= 6.5 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (65)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
5 9 - (4 - フェニルスルホニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

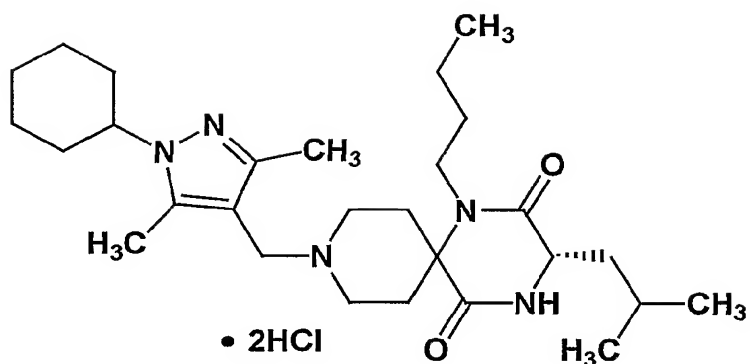


TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.08 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.80 (d, J= 8.4 Hz,  
10 2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H),  
3.48-3.34 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.88-1.43 (m, 5H), 1.34  
(sextet, J= 7.2 Hz, 2H), 0.96-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 37 (66)

15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキシルピラゾール - 4 - イルメチル)  
- 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

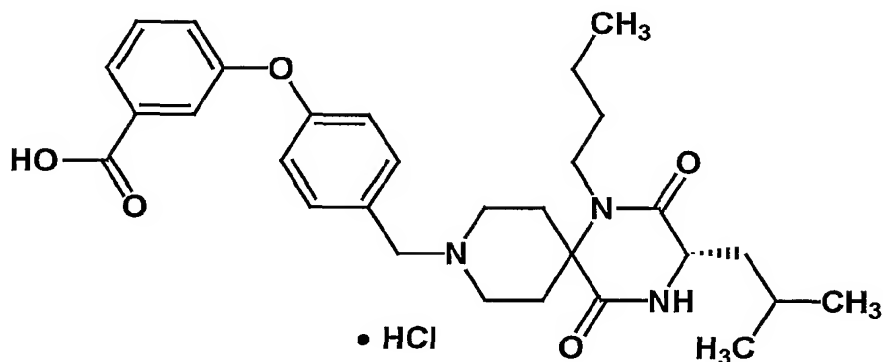


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.35-4.20 (m, 3H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 4H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.98-1.26 (m, 17H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

### 実施例 37 (67)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (3 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



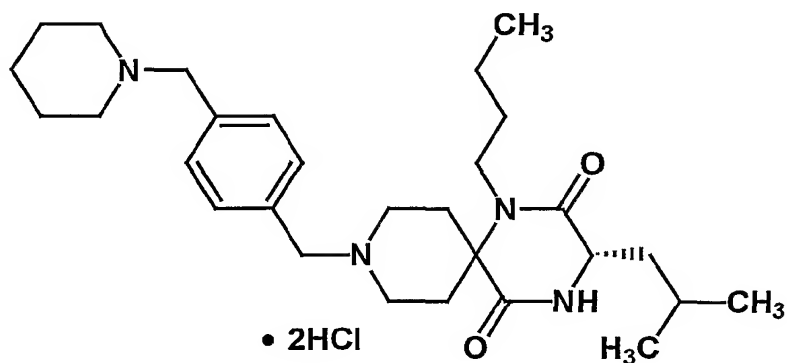
TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.83 (ddd, J= 7.8, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J= 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J= 7.8, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H),

3.57-3.36 (m, 4H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.89-1.44 (m, 5H), 1.36 (sextet, J= 7.2 Hz, 2H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

### 実施例 37 (68)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

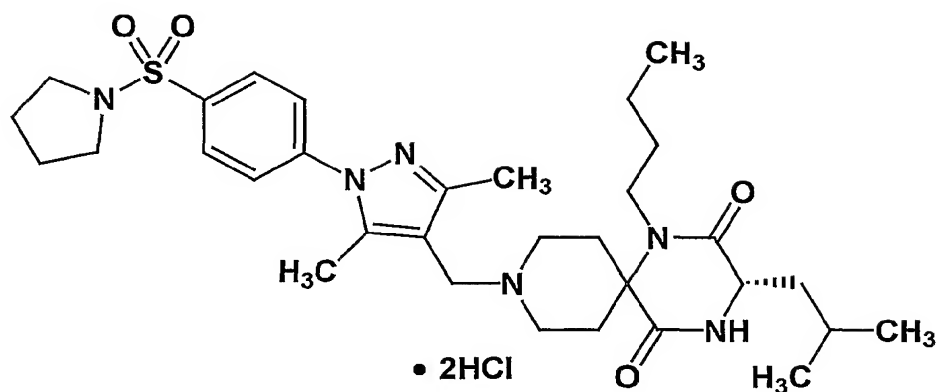


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 6H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.00-1.28 (m, 13H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

### 15 実施例 37 (69)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

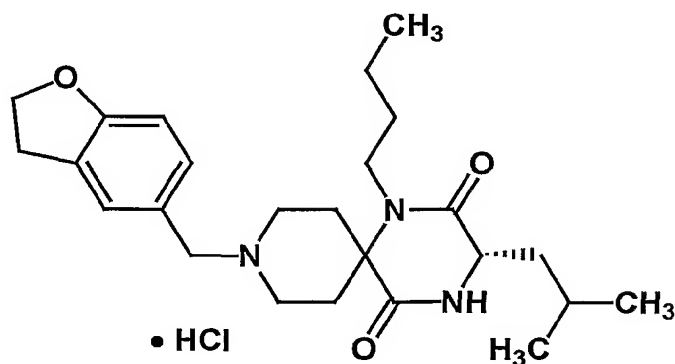


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.02 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.50-3.40 (m,  
 5 2H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.11 (m,  
 2H), 1.90-1.45 (m, 9H), 1.38 (sextet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 37 (70)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-  
 10 9-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル)-1,4,9-ト  
 リアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



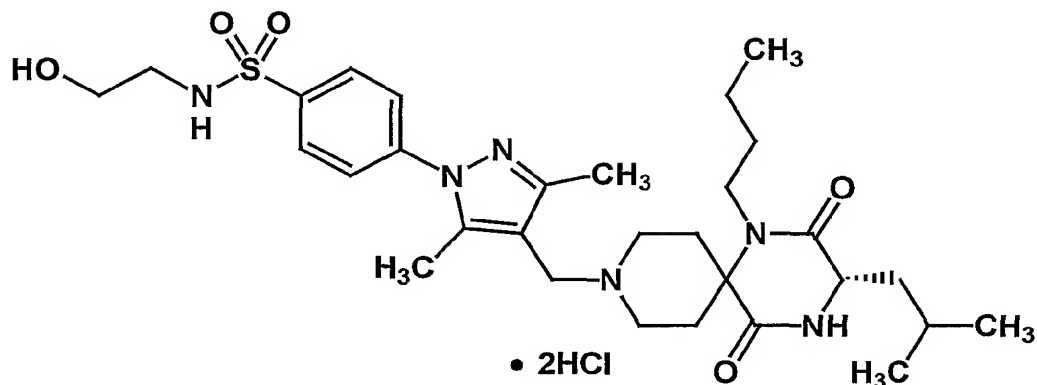
TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40 (brs, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz,

1H), 4.59 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.24 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.89-1.43 (m, 5H), 1.36 (sextet, J= 7.2 Hz, 2H), 0.98-0.91 (m, 9H)。

### 5 実施例 37 (71)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

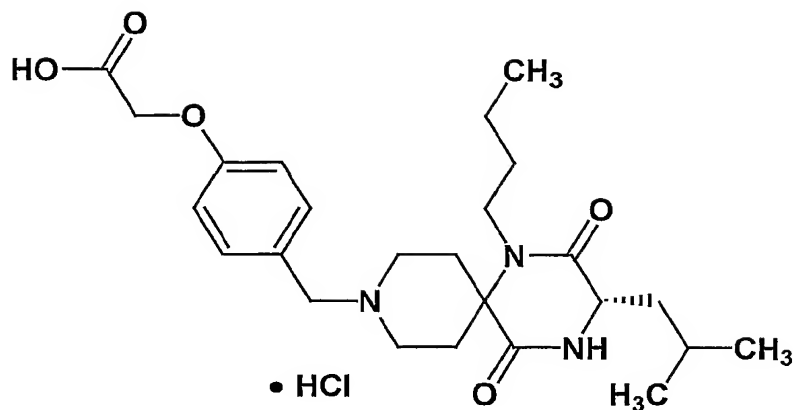
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.56 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.01 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.63-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.92-1.44 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 9H)。

15

### 実施例 37 (72)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (カルボキシメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

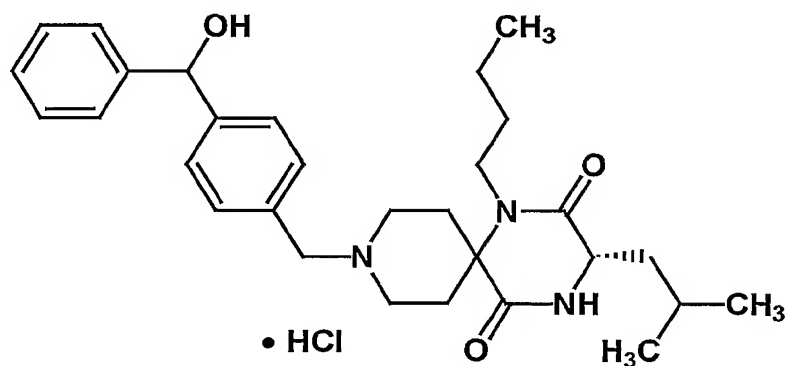


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 4H), 2.46-2.28 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.27 (m, 7H), 0.99-0.90 (m, 9H).

### 实施例 3 7 (7 3)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (1 - フェニル - 1 - ヒドロキシメチル) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

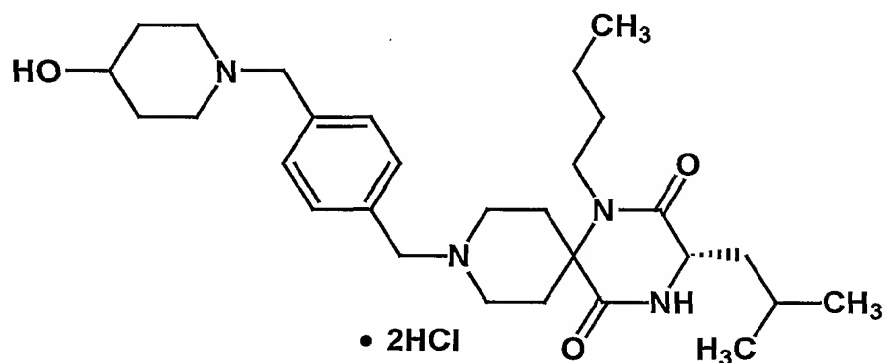
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62-7.18 (m, 9H), 5.82 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.24-2.06 (m,



2H), 1.88-1.24 (m, 7H), 0.95 (t, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (74)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

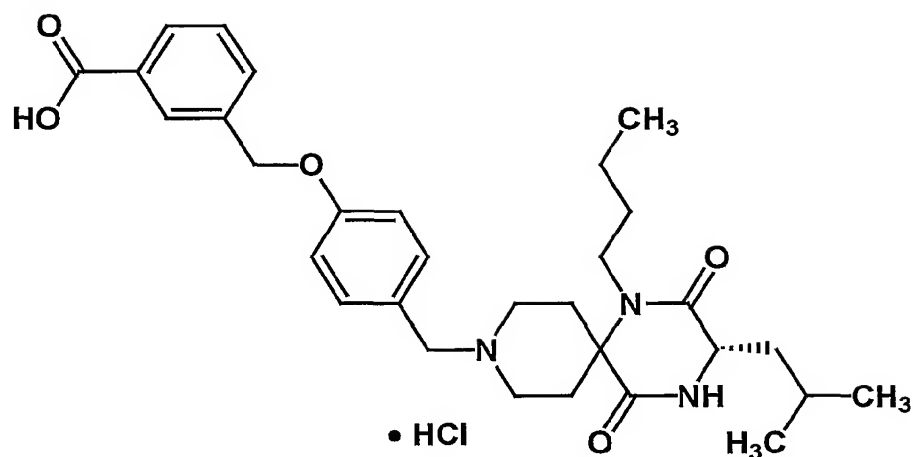


TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.73 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.00 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.72 (m, 2H), 3.55-3.38 (m, 4H), 3.16-3.00 (m, 1H), 2.60-2.38 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.88-1.43 (m, 9H), 1.43-1.14 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

### 15 実施例 37 (75)

- (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (3 - カルボキシフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

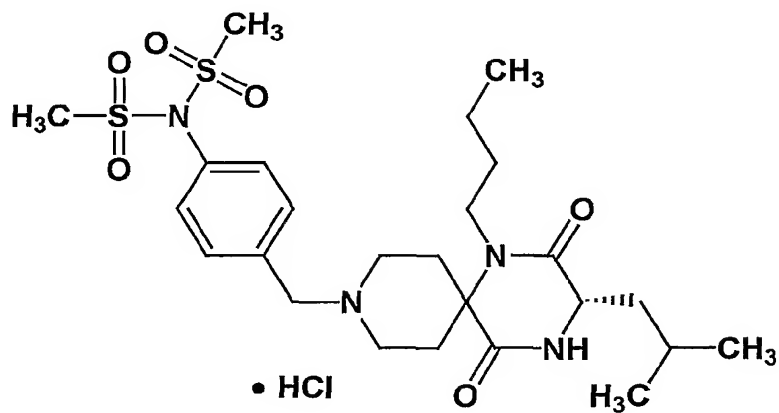


T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.7 Hz, 1H),  
 7.50 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H),  
 5 4.29 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 4H),  
 2.42-2.08 (m, 4H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.95 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H),  
 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (76)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (ビス (メチルスルホニル) アミノ) フェニルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

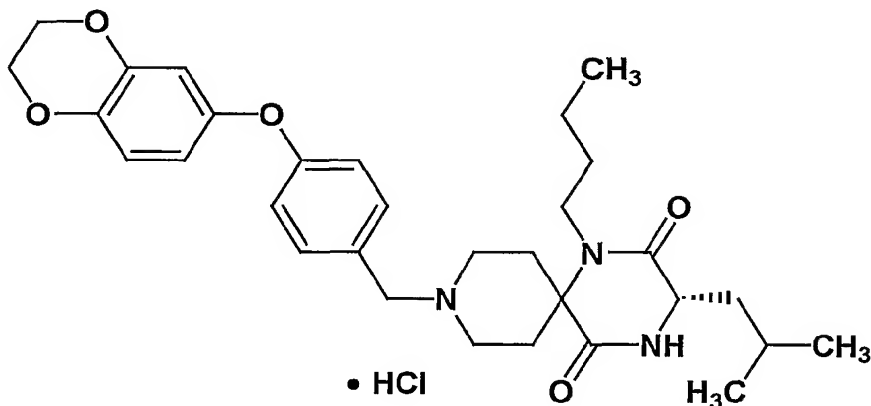


T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H),  
 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.47 (s, 6H),  
 2.50-2.12 (m, 4H), 1.92-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H),  
 5 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (77)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (1, 4 - ベンゾジオキサソ - 6 - イルオキシ) フェニルメチル)  
 10 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



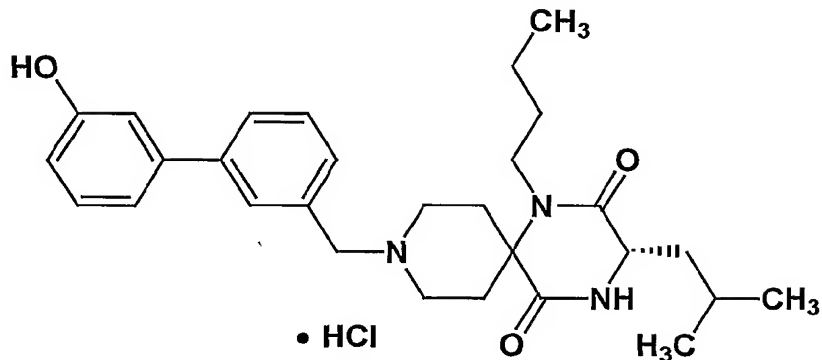
T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.85 (m, 1H),  
 6.55-6.51 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.70  
 15 (m, 2H), 3.56-3.32 (m, 4H), 2.42-2.10 (m, 4H), 1.92-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz,  
 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (78)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (3- (3-ヒドロキシフェニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

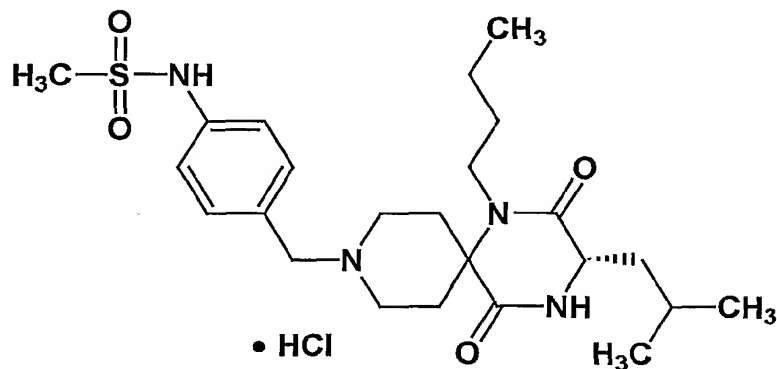


TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.58-3.32 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.88-1.26 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 37 (79)

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (4- (メチルスルホニルアミノ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



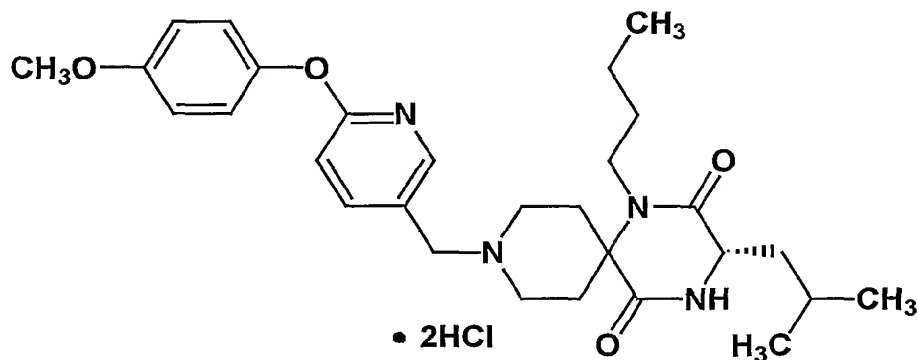
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.52-3.14 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.88-1.10 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

5

### 実施例 37 (80)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (6 - (4 - メトキシフェニルオキシ) ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



10

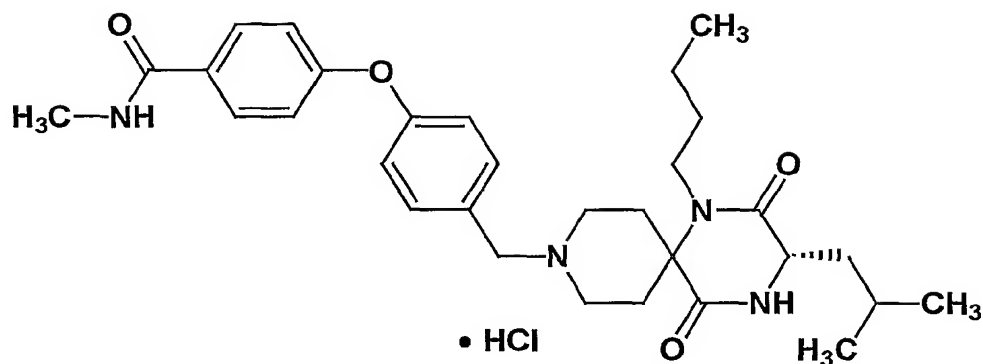
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.30 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.10-6.86 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.54-3.32 (m, 4H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.28-2.05 (m, 2H), 1.88-1.26 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

15

### 実施例 37 (81)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

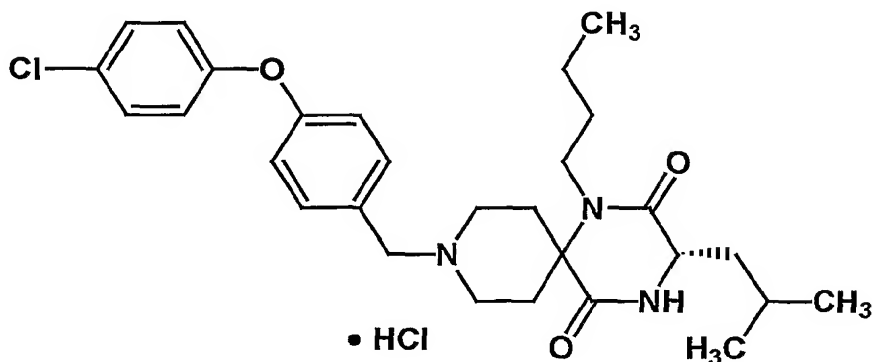


TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.39 (brd, J= 4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 2.91 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.95 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (82)

10 (3S)-1-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-2,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-one hydrochloride



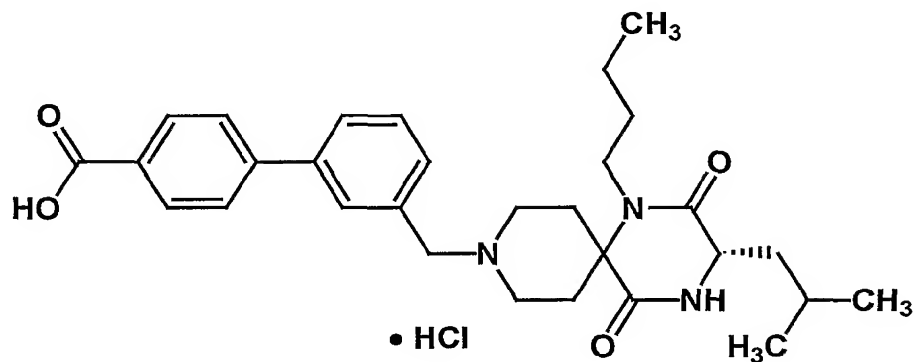
TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.4

Hz, 2H), 7.02 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 37 (83)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3 - (4 - カルボキシフェニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



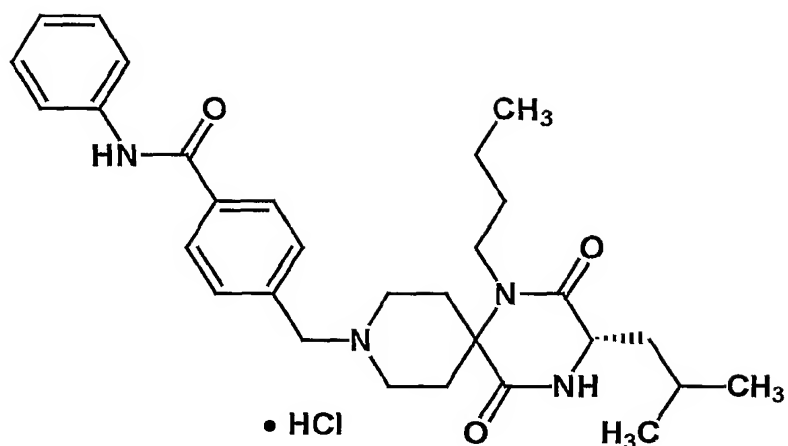
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.13 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.81 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.48-2.08 (m, 4H), 1.88-1.24 (m, 7H), 0.95 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 37 (84)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (フェニルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

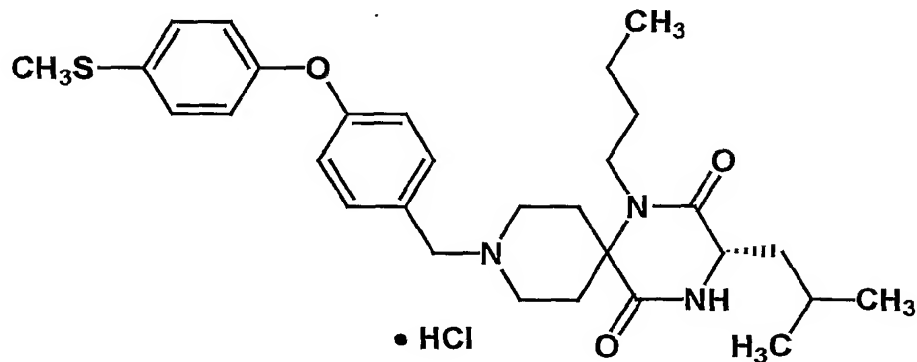


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (85)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルチオフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



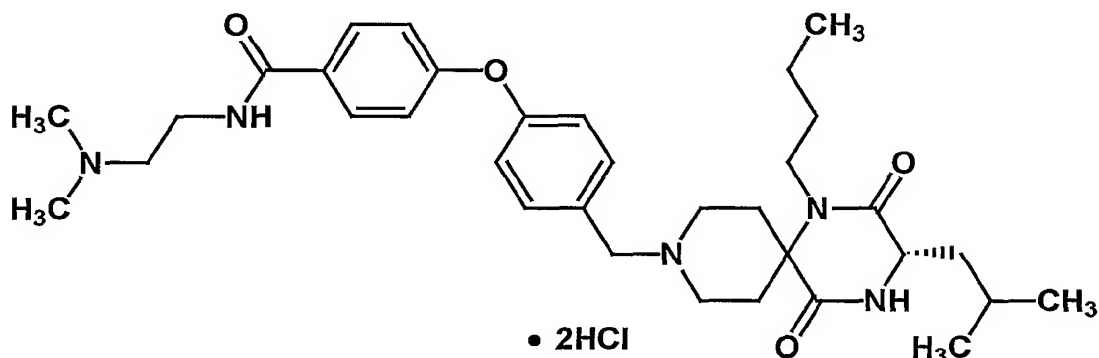


T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H),  
 5 1.90-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 37 (86)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノカルボニル) フェニル  
 オキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
 カン・2塩酸塩

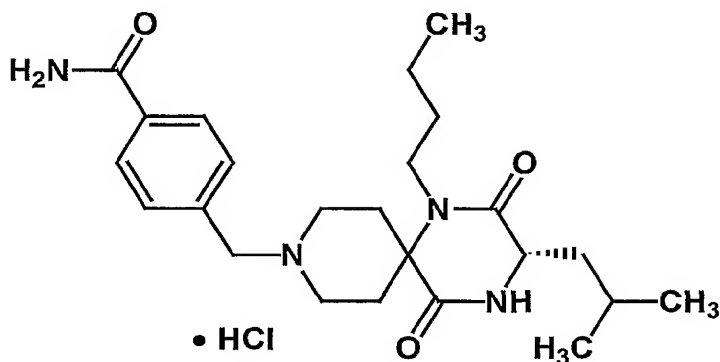


T L C : R f 0.11 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.54-3.36 (m, 6H), 2.98 (s, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.88-1.30 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

### 20 実施例 37 (87)

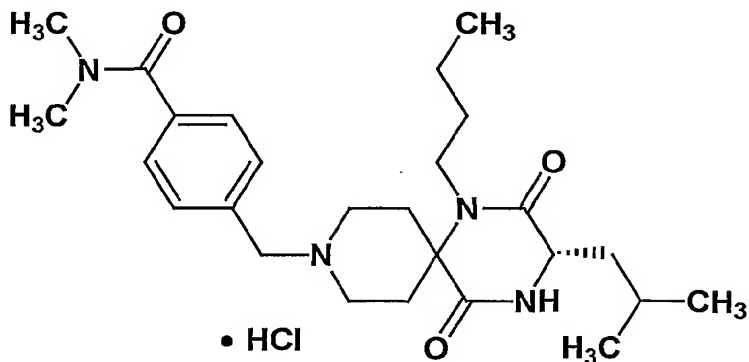
(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - アミノカルボニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H),  
 4.00 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.58-2.40 (m,  
 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.88-1.28 (m, 7H), 0.98-0.88 (m, 9H)。

#### 10 実施例 37 (88)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - ジメチルアミノカルボニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

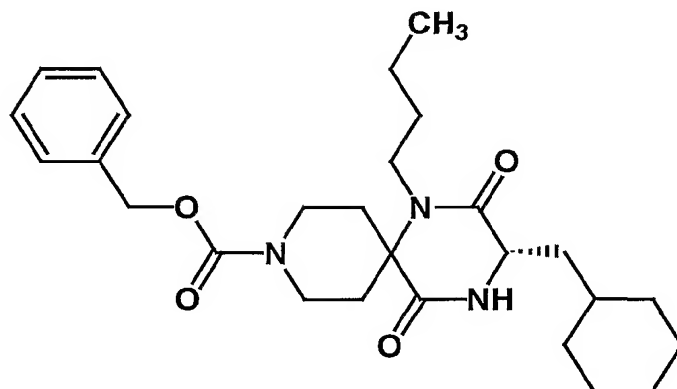


T L C : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.11 (s, 3H),  
2.99 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.86-1.28 (m, 7H), 1.00-0.86 (m,  
5 9H)。

### 実施例 3 8

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- ベンジルオキシカルボニル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン  
10 デカン



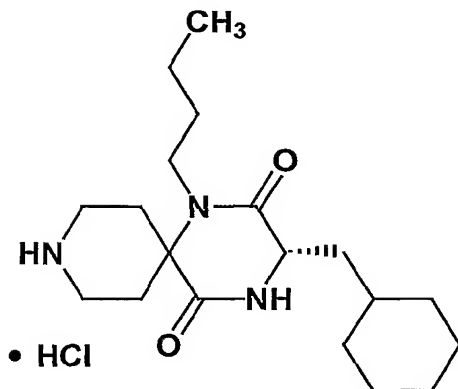
N - (t - ブチルオキシカルボニル) - L - ロイシンの代わりに、N - (t  
- ブチルオキシカルボニル) - L - シクロヘキシルアラニンを用いて、実施  
例 3 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 T L C : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.39-7.31 (m, 5H), 6.48 (brs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.15 (brs, 2H),  
4.00 (ddd, J = 9.6, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 3.76-3.16 (m, 4H), 2.02-1.12 (m, 19H), 1.08-0.88  
(m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 20 実施例 3 9

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



実施例38で製造した化合物を用いて、実施例9と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.08 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 4.05 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 4H), 2.40-2.04 (m, 4H), 1.83-1.46 (m, 10H), 1.39 (sextet, J=7.5 Hz, 2H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.05-0.86 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

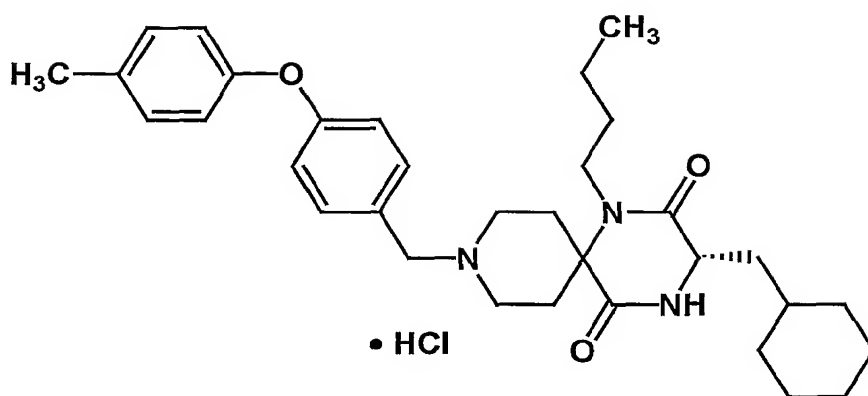
10

#### 実施例40(1)～40(90)

実施例39で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例10と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 15 実施例40(1)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(4-メチルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

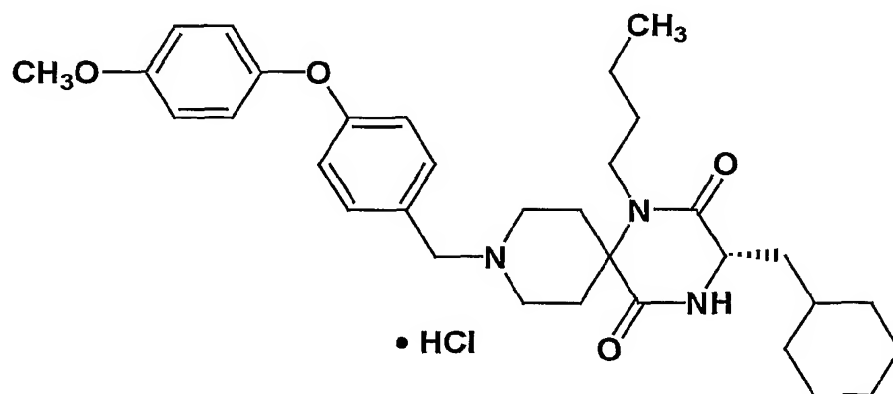


TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.69 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - メトキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



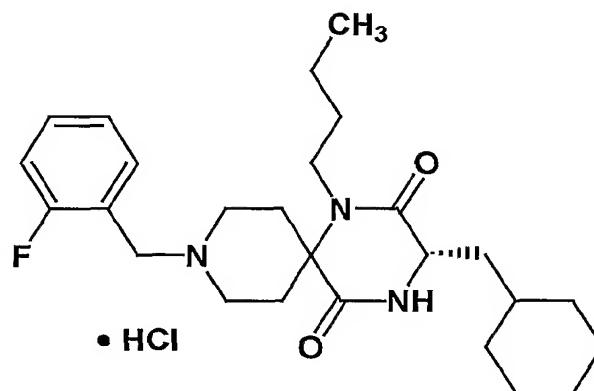
TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 6H), 4.31 (s, 2H), 4.03

(dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54-3.30 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.05-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 40 (3)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (2 - フルオロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



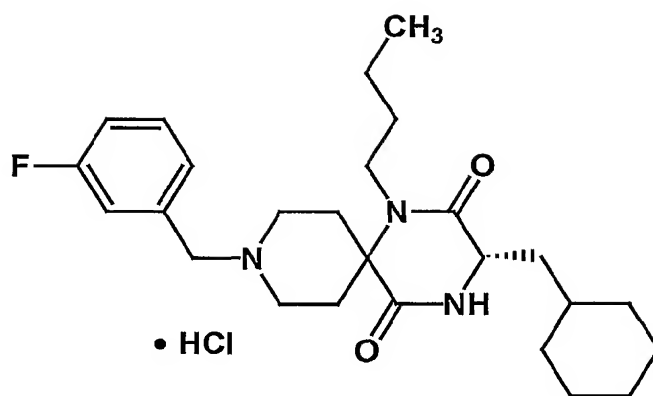
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70-7.53 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H); 1.83-1.10 (m, 15H), 1.05-0.82 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 40 (4)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3 - フルオロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

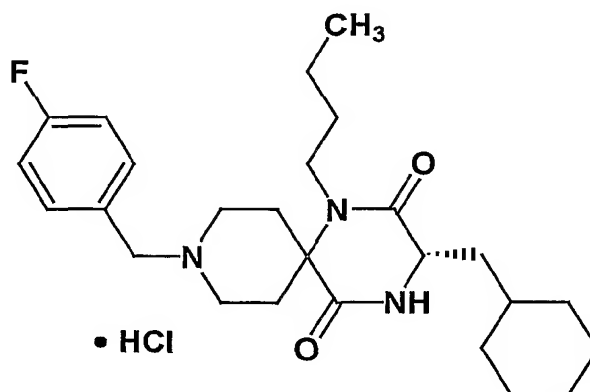


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57-7.48 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.55-3.33 (m, 4H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 2H), 1.82-1.08 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (5)

(3S)-1-(4-フルオロフェニルメチル)-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-フルオロフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



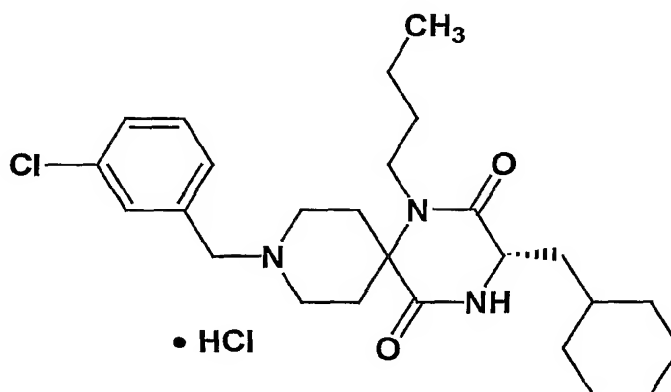
TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 4.36

(s, 2H), 4.03 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.88-3.71 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 4H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.27-2.04 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.05-0.82 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 5 実施例 40 (6)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3 - クロロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



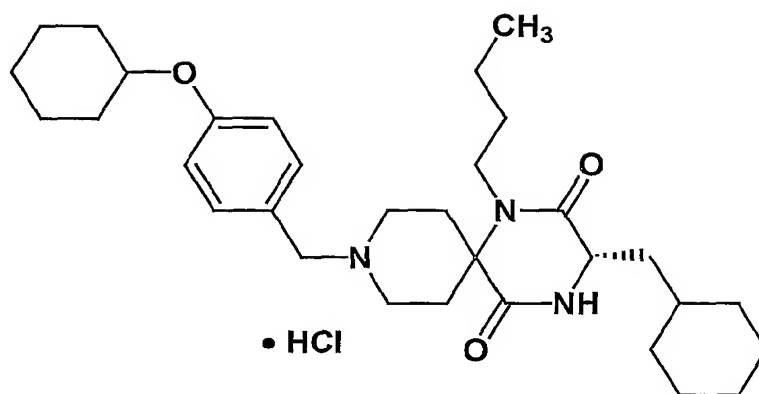
- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 9H), 1.42-1.17 (m, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.97-0.92 (m, 2H)。

15

#### 実施例 40 (7)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - シクロヘキシルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



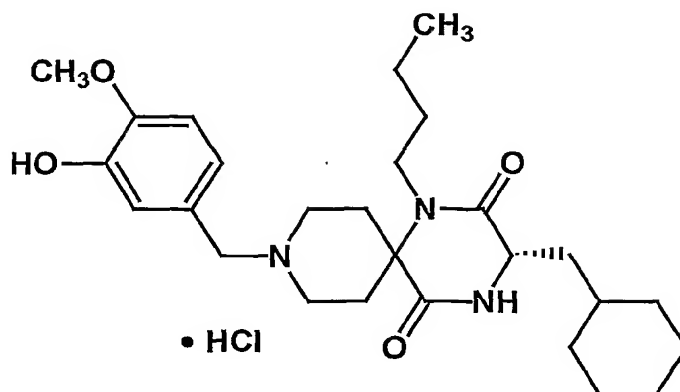


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (m, 1H),  
 4.24 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 4H),  
 5 2.42-2.25 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.84-1.14 (m, 23H), 1.04-  
 0.89 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (8)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 10 - (4 - メトキシ - 3 - ヒドロキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



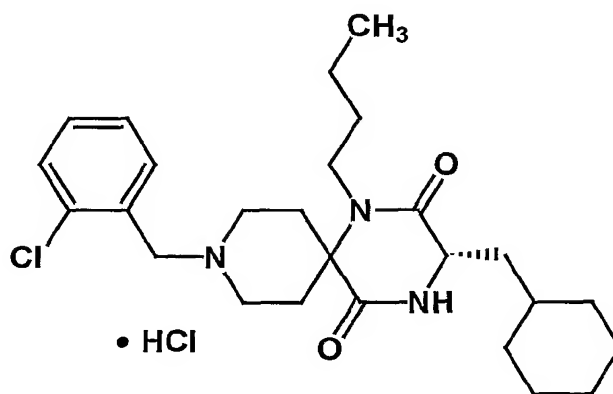
TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.03

(dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.83-1.12 (m, 15H), 1.04-0.89 (m, 5H)。

#### 5 実施例 40 (9)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (2 - クロロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

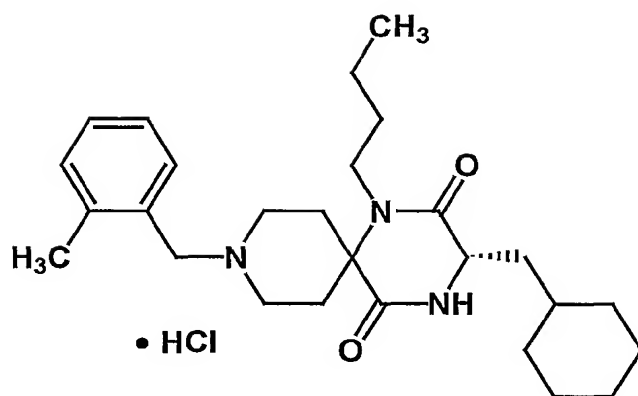


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 7.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.51 (dt,  $J = 2.1, 7.5$  Hz, 1H), 7.47 (dt,  $J = 2.1, 7.5$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.83-1.44 (m, 10H), 1.43-1.12 (m, 5H), 1.04-0.88 (m, 5H)。

15

#### 実施例 40 (10)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (2 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

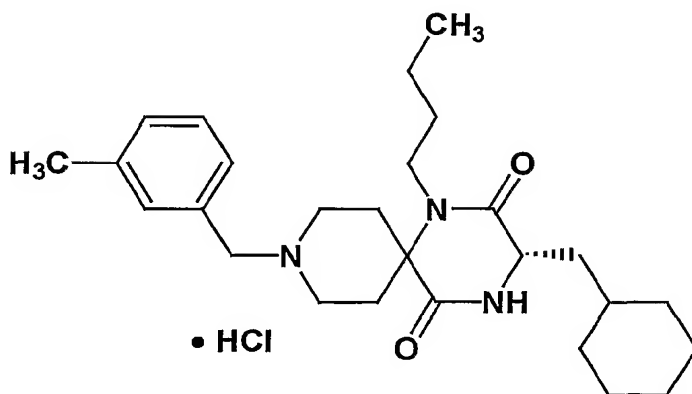


TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H),  
 5 2.56-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.82-1.15 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (11)

(3S)-1-(3-methylphenyl)-2,5-dioxaspiro[3.5]nonan-9-yl (3-methylphenyl)methyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylmethanone hydrochloride  
 10 ウンデカン・塩酸塩



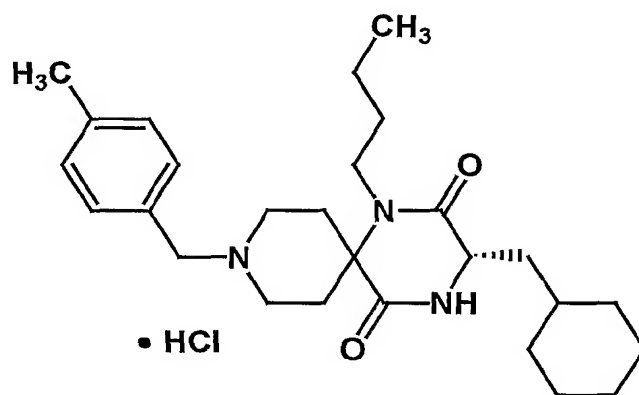
TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.28 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H),

3.84-3.70 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 4H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.80-1.12 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (12)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

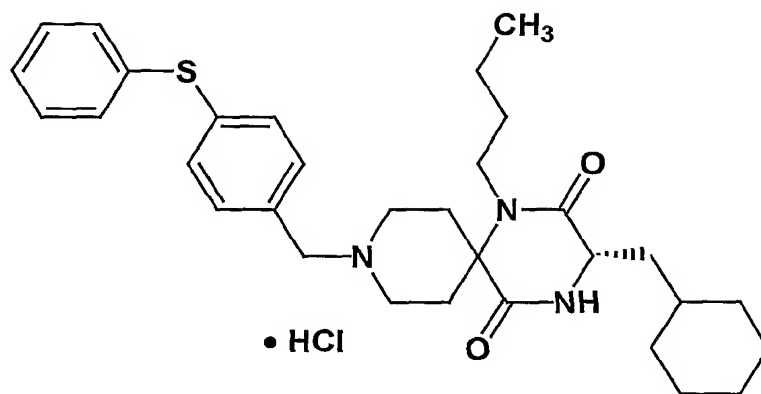


TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.81-1.10 (m, 15H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (13)

- 15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - フェニルチオフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

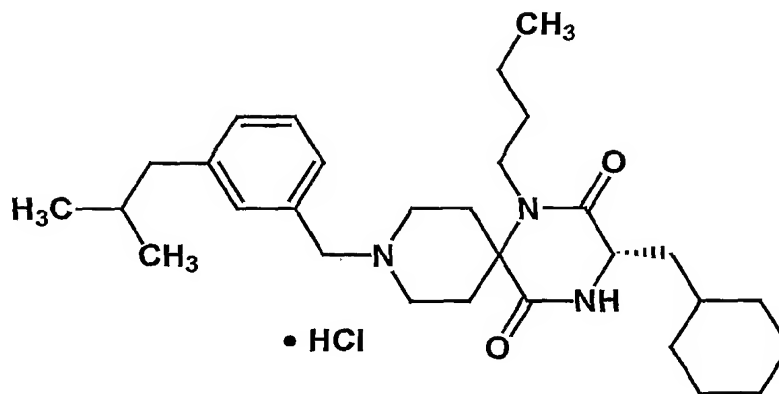


TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50-7.37 (m, 7H), 7.29 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.50-3.32 (m, 4H), 2.56-2.38 (m, 2H),  
 5 2.24-2.05 (m, 2H), 1.81-1.06 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (14)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 - (3 - (2 - メチルプロピル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
 10 スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



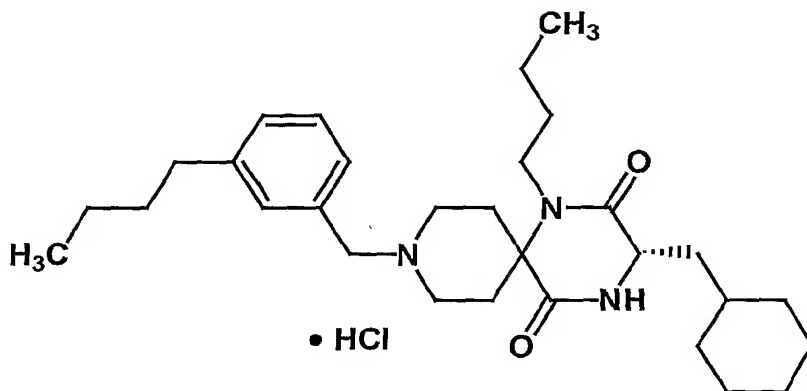
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.52 (d, J= 7.2 Hz,

2H), 2.45 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.96-1.14 (m, 16H), 0.97-0.89 (m, 11H)。

#### 実施例 40 (15)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
5 - (3 - ブチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

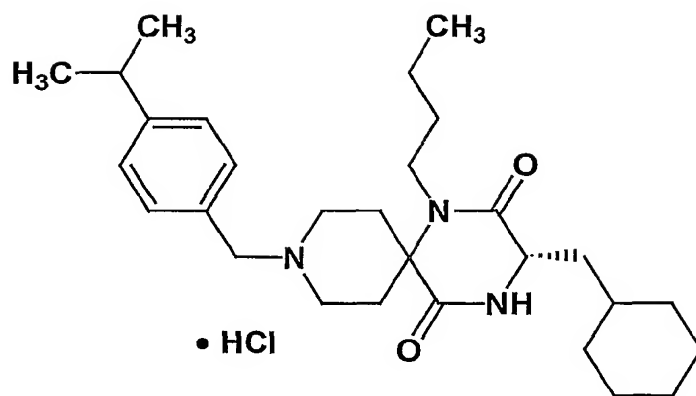


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
10 4.03 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H),  
2.41 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.82-1.20 (m, 19H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz,  
3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (16)

15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (4 - イソプロピルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

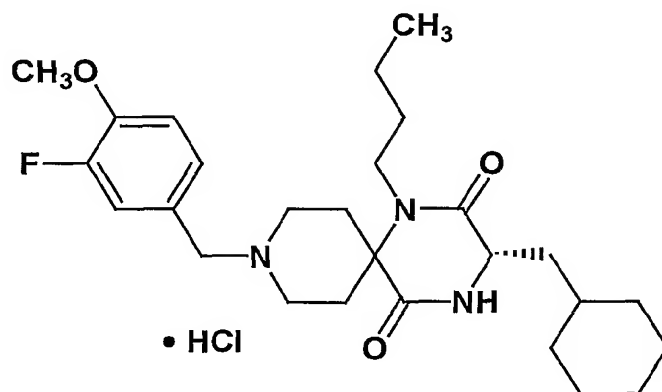


TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.80-1.12 (m, 21H), 1.04-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (17)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



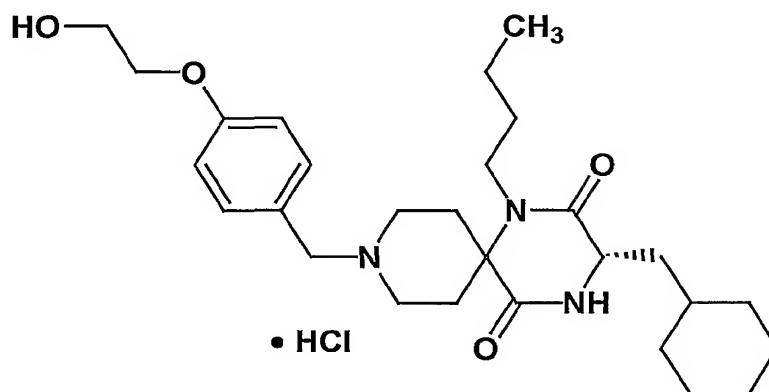
TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.31 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.03 (dd, J =

7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 15H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (18)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



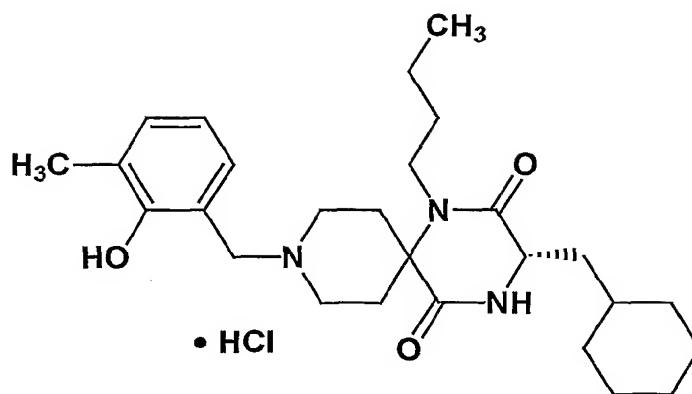
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08-4.00 (m, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.04-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (19)

- 15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



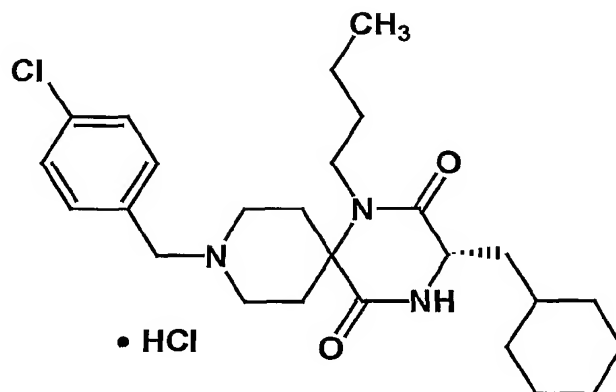


TLC : R<sub>f</sub> 0.85 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.30-7.21 (m, 2H), 6.88 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H),  
 5 2.50-2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.82-1.01 (m, 15H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (20)

(3S)-1-(4-クロロフェニル)-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
 10 - (4-クロロフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]  
 ウンデカン・塩酸塩



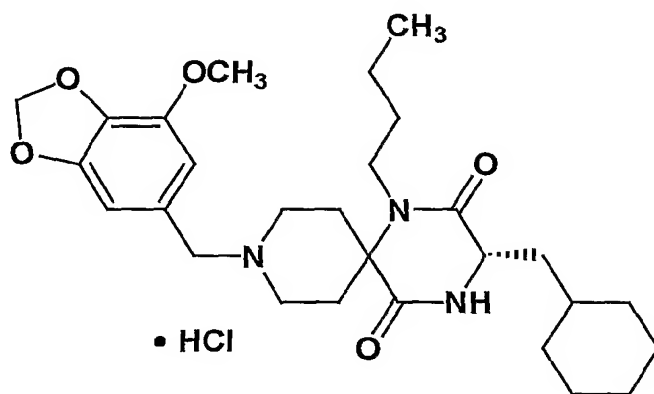
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H),

4.03 (dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 4H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.83-1.06 (m, 15H), 1.04-0.84 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

#### 5 実施例 40 (21)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソラン - 5 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



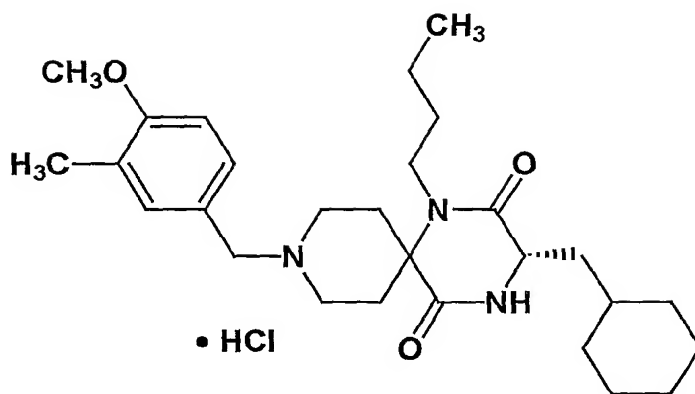
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.85 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.03 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.54-3.34 (m, 4H), 2.53-2.30 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

15

#### 実施例 40 (22)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3 - メチル - 4 - メトキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

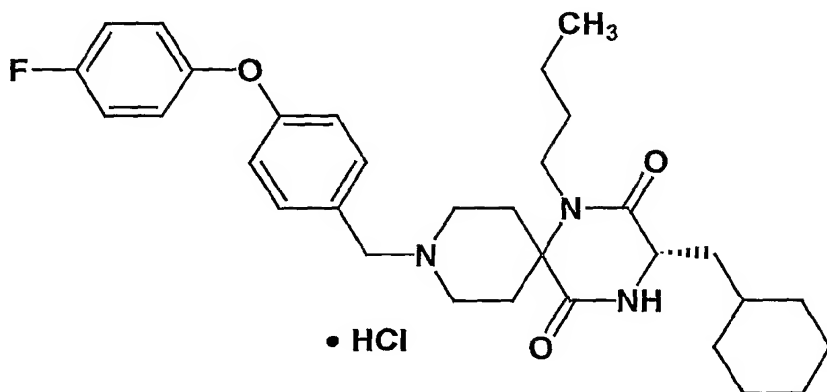


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37-7.28 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.52-3.32 (m, 4H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (23)

(3S)-1-(4-(4-(4-フルオロフェニルオキシ)フェニル)メチル)ピペリジン-2-イル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



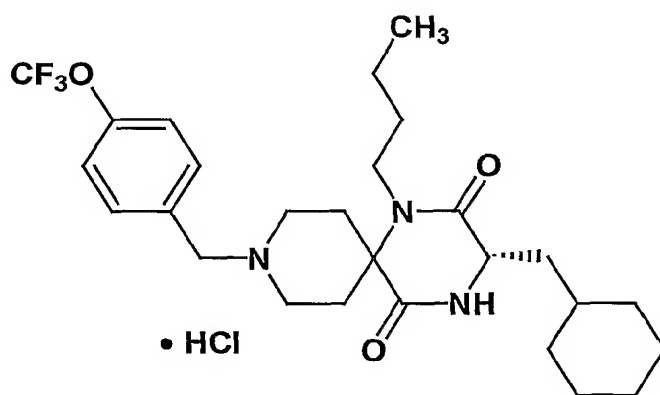
TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.00 (m, 6H), 4.33 (s, 2H), 4.04

(dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.69 (m, 2H), 3.55-3.32 (m, 4H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.83-1.12 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (24)

- 5 (3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-トリフルオロメトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

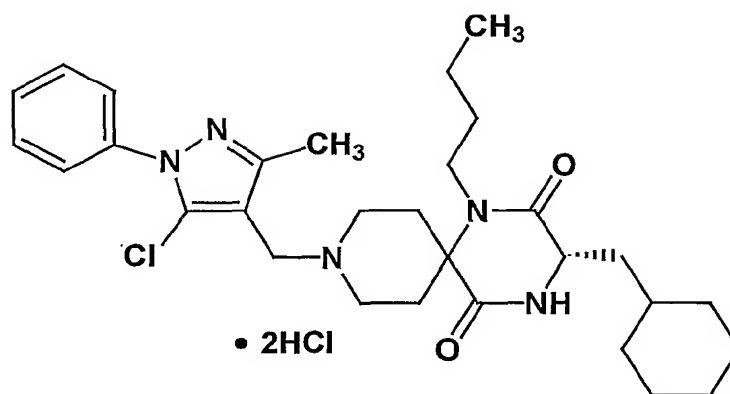


TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.41 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 4H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (25)

- 15 (3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3-メチル-5-クロロ-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

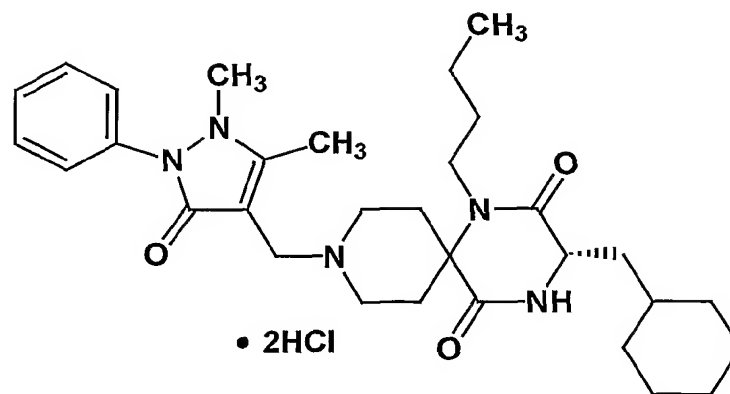


TLC : Rf 0.50 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56-7.50 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 实施例 40 (26)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (2, 3 - ジメチル - 5 - オキソ - 1 - フェニルピラゾリン - 4 - イルメ  
10 チル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



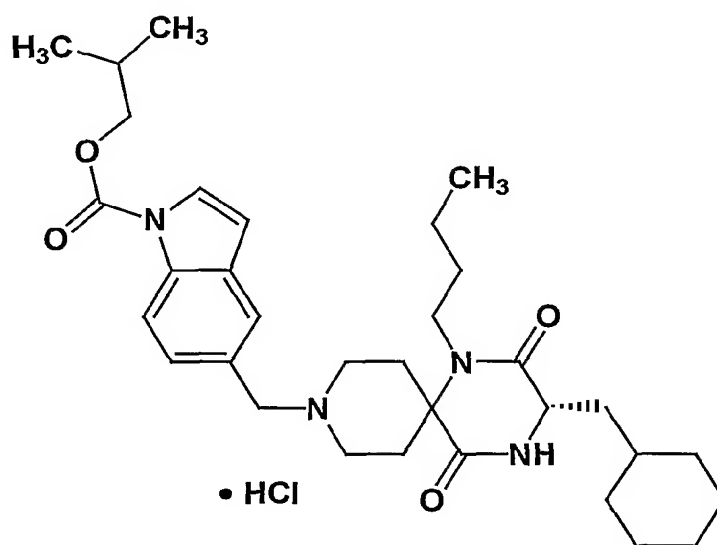
TLC : Rf 0.27 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62-7.48 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.04 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.35 (s,

3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (27)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (1 - (2 - メチルプロピルオキシカルボニル) インドール - 5 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

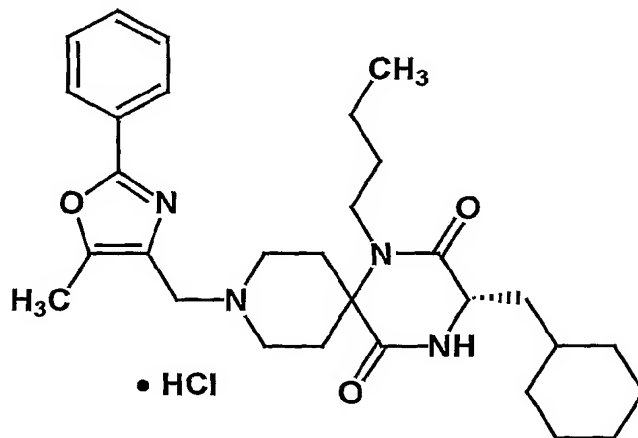
- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.07 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 1.00-0.84 (m, 5H)。

15

#### 実施例 40 (28)

- (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9

— (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) -1, 4,  
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

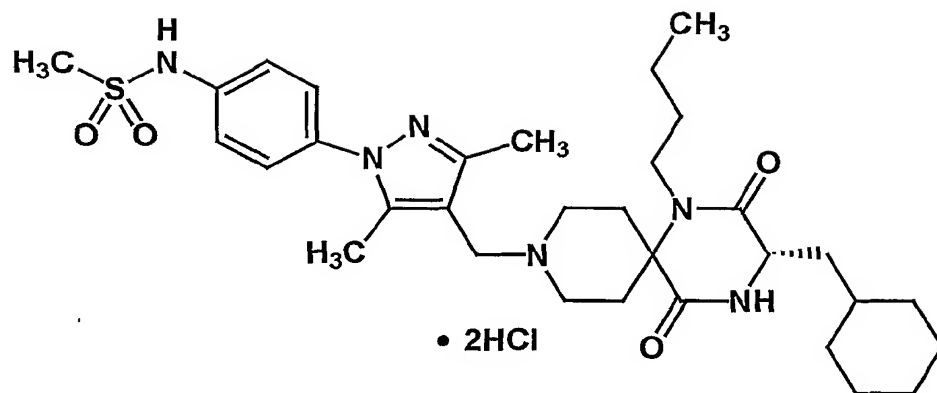


TLC : Rf 0.48 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04-8.00 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.80-1.12 (m, 15H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

实施例 40 (29)

10 (3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
-(3,5-ジメチル-1-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)ピラ  
ゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデ  
カン・2塩酸塩

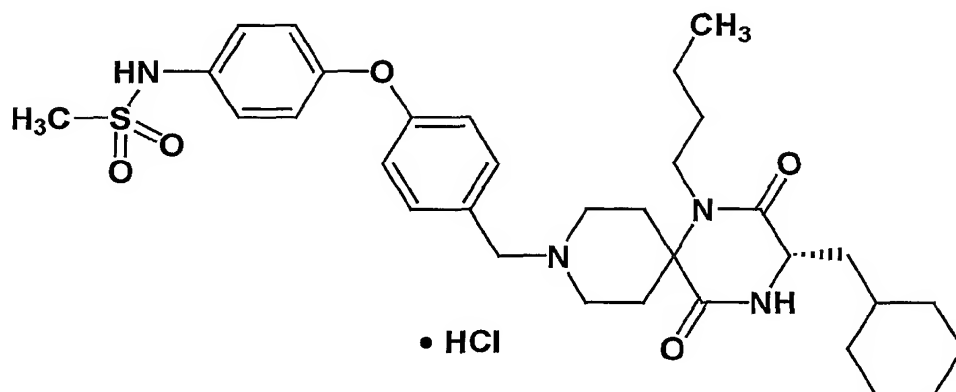


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.47 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.00-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (30)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
10 - (4-(4-メチルスルホニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル)-  
1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

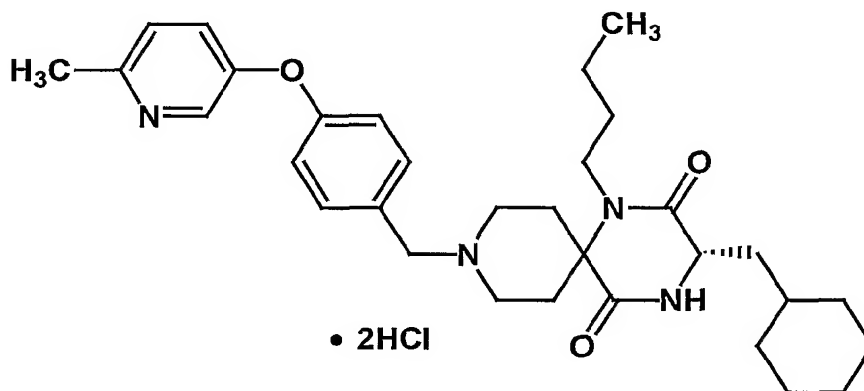
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.08-7.00 (m,



4H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.80-1.14 (m, 15H), 0.98-0.88 (m, 5H)。

#### 5 実施例 40 (31)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

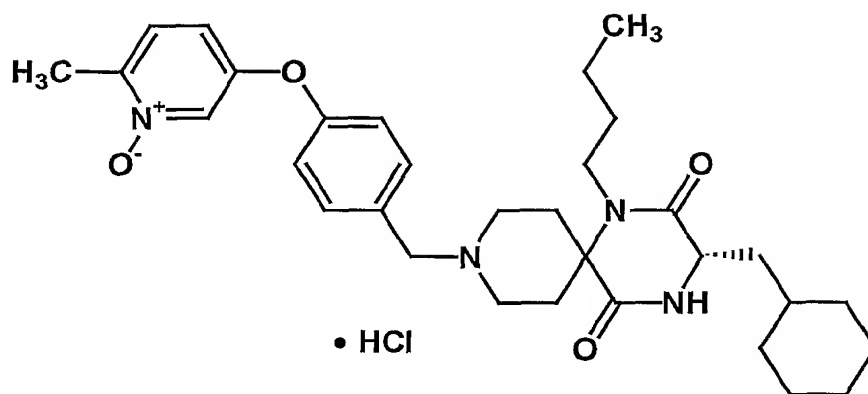


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.58 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

15

#### 実施例 40 (32)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (6 - メチルピリジン - 1 - オキシド - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

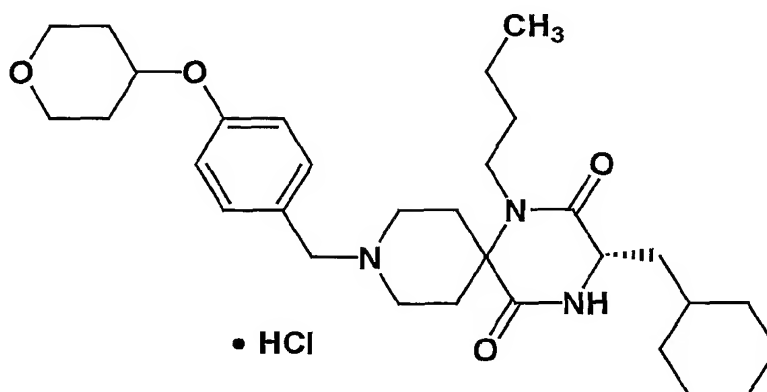


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.40 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.39 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (33)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 10 - (4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



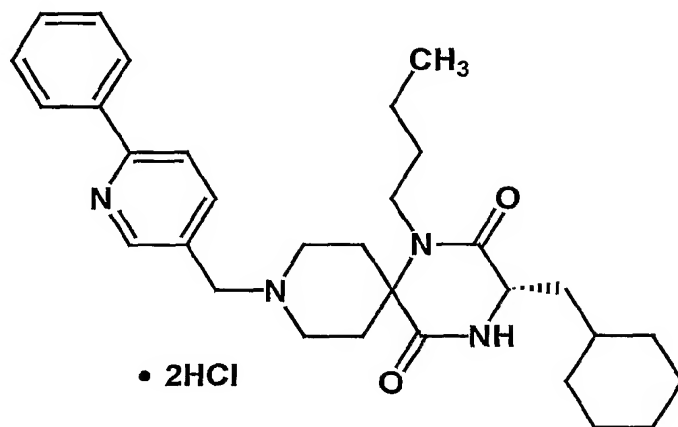
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H),

4.27 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.5 4-2.38 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.80-1.10 (m, 18H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

#### 5 実施例 40 (34)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

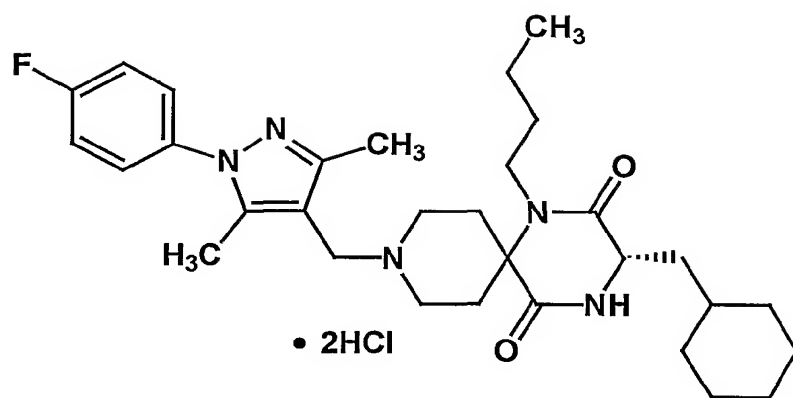


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.14 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 4H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

15

#### 実施例 40 (35)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

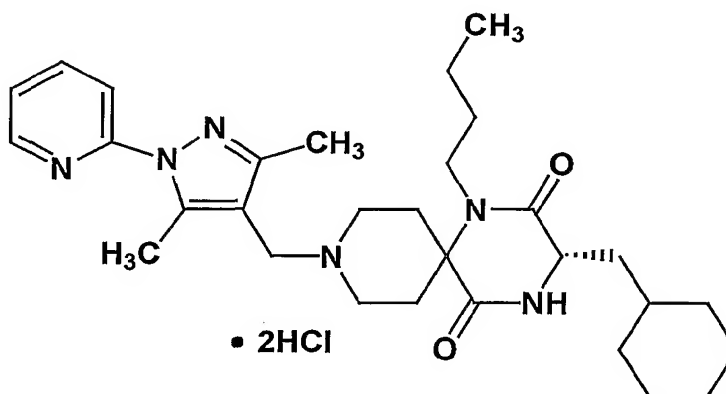


TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.50 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.70-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.08-0.93 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (36)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
10 - (3, 5-ジメチル-1-(ピリジン-2-イル)ピラゾール-4-イル  
メチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.53 (dd, J= 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.84 (d, J= 8.4

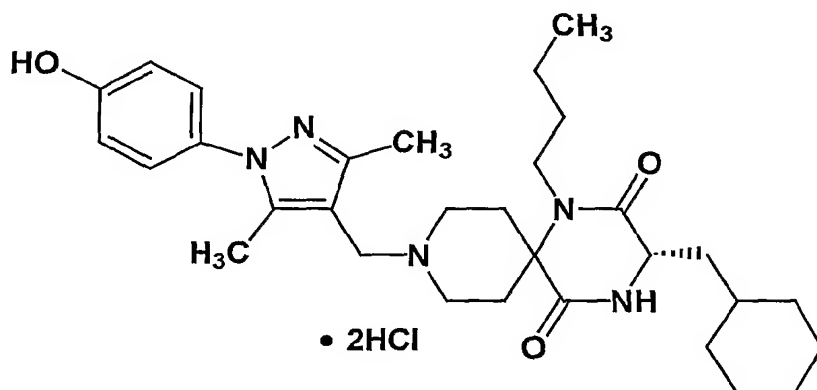
Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64-2.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.93-1.10 (m, 15H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 40 (37)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸

10 塩



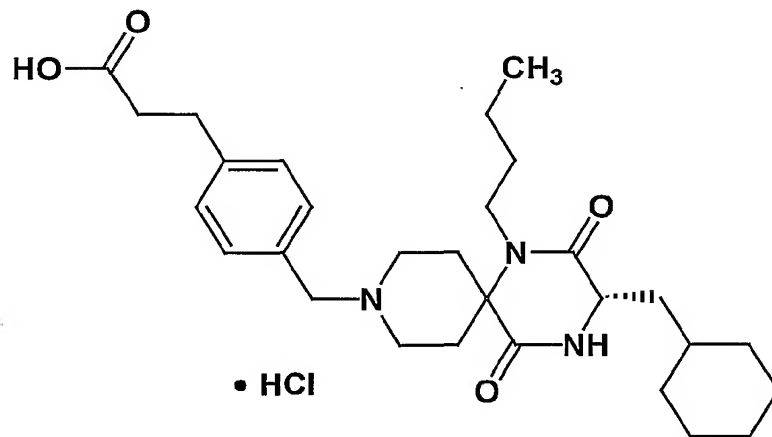
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.50 (t, J= □8.0 Hz, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.81-1.19 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

15

#### 実施例 40 (38)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (4 - (2 - カルボキシエチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

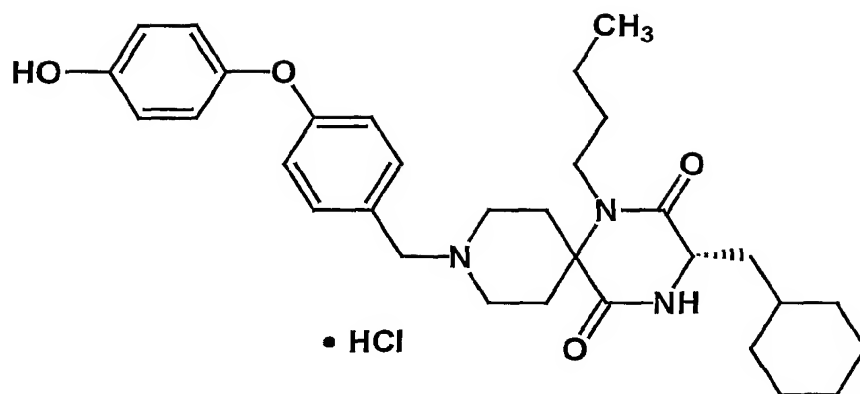


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.40-3.35 (m,  
 2H), 2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.34-2.10 (m,  
 2H), 1.78-1.18 (m, 15H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (m, 2H)。

10

#### 実施例 40 (39)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 -  
 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

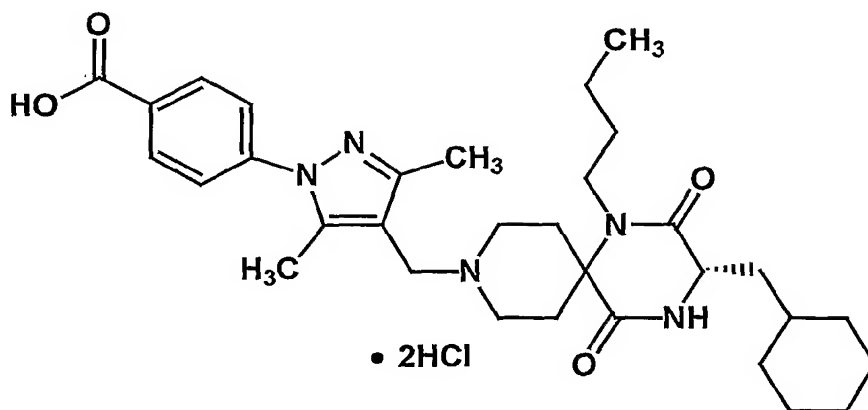


TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.78-1.16 (m, 15H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (40)

(3S)-1-(4-(4-(4-カルボキシフェニル)ピラゾール-5-ylmethyl)piperidin-1-yl)-4-cyclohexyl-2,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid dihydrochloride

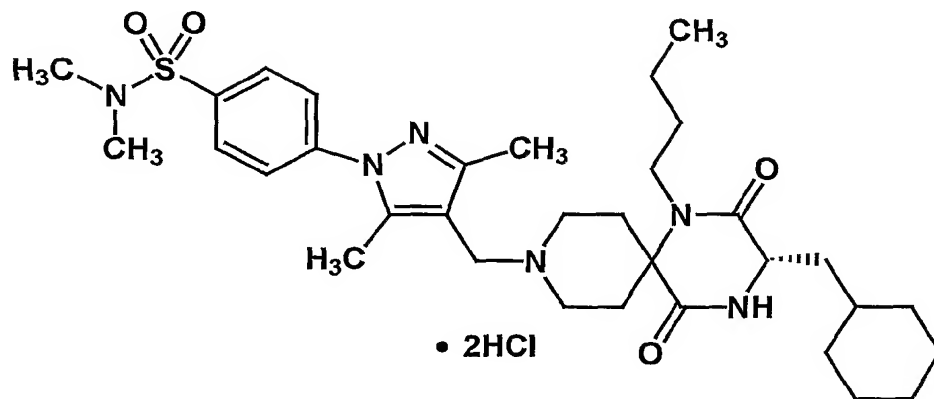


T L C : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
4.06 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H),  
2.44 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.75-1.18 (m, 15H), 0.96 (m,  
5 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (41)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ジメチルアミノスルホニル) フェニル)  
10 ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン - 2 塩酸塩



T L C : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

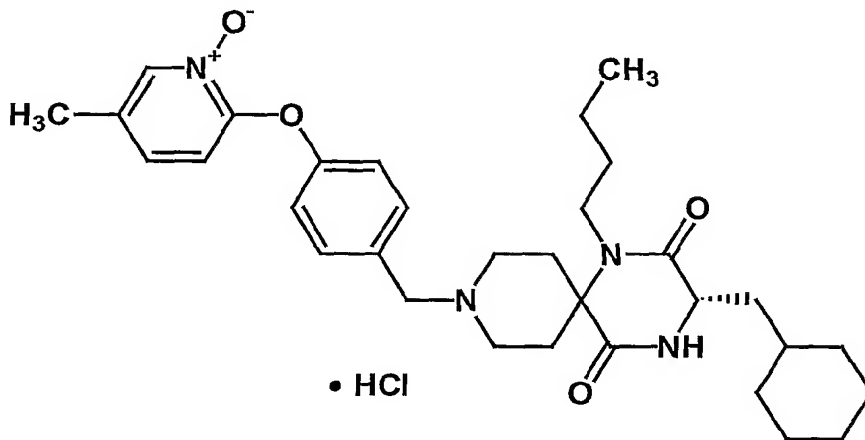
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
15 4.05 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.48 (m, 2H),  
2.74 (s, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.84-1.16 (m,  
13H), 1.06-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (42)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9



ー（４－（５－メチルピリジン－１－オキシド－２－イルオキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

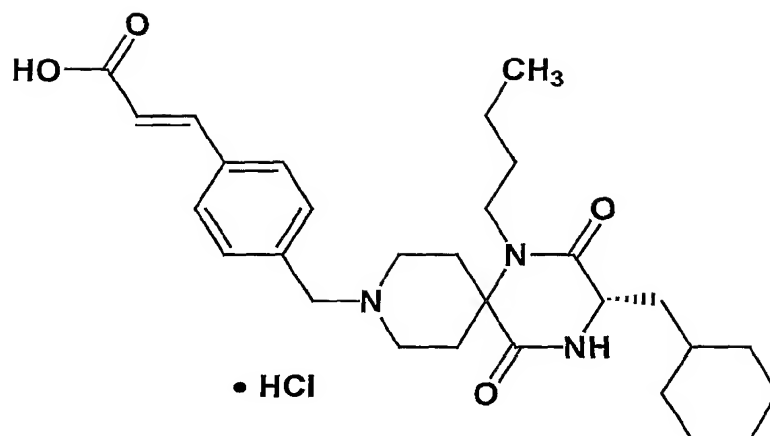


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77 (brs, 1H), 7.61 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.84-1.14 (m, 15H), 1.04-0.96 (m, 5H)。

#### 10 実施例 40 (43)

(3S)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－シクロヘキシルメチル－９－（４－（２－カルボキシー１－エチニル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

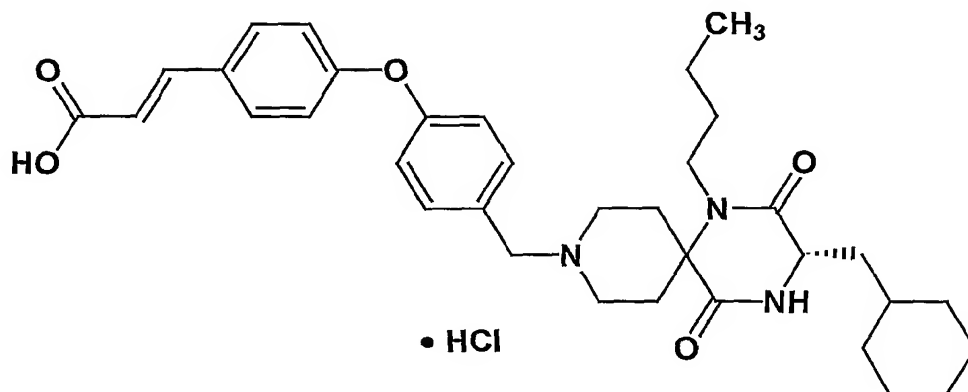


TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.92-1.10 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (44)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 10 - (4 - (4 - ((1E) - 2 - カルボキシー - 1 - エチニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

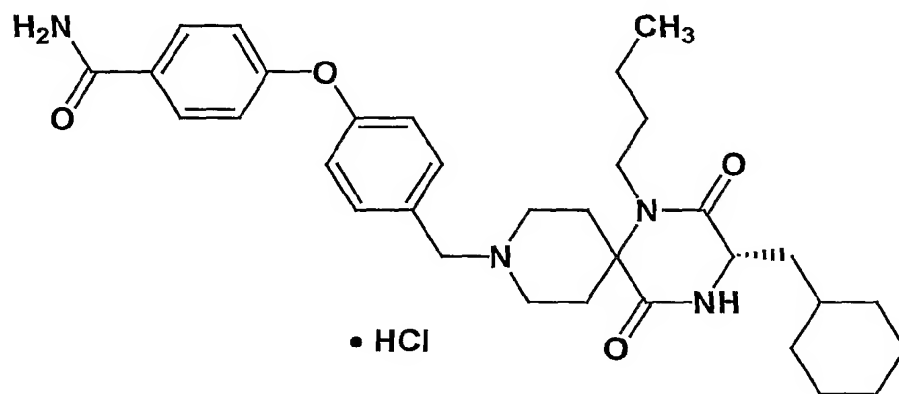


T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69-7.63 (m, 3H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.42 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (45)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (4 - (4 - アミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
 10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



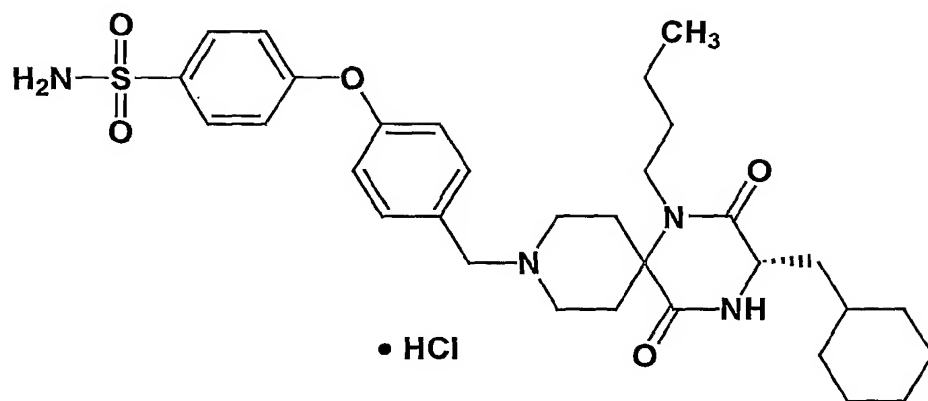
T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5, Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.84-1.13 (m, 15H), 1.06-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (46)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 20 - (4 - (4 - アミノスルホニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1,

## 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

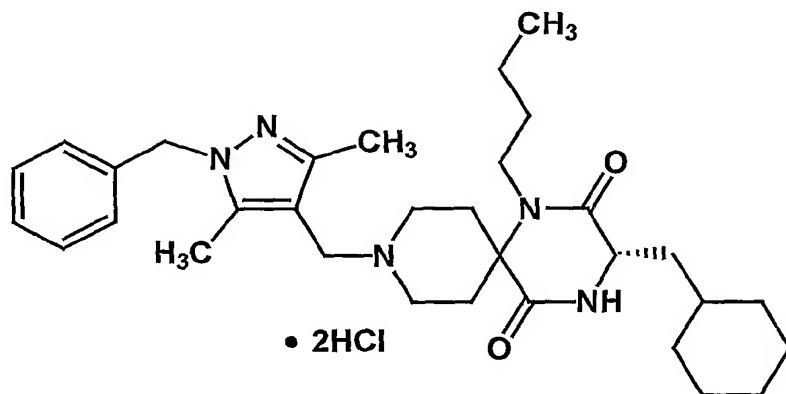


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.03 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 7.82 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.71  
 5 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.33 (brs, 2H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 4H), 4.38-4.23 (m, 2H), 3.91 (m,  
 1H), 3.61-3.23 (m, 6H), 2.58-2.30 (m, 2H), 2.18-1.91 (m, 2H), 1.76-1.00 (m, 15H),  
 0.98-0.71 (m, 5H)。

実施例 40 (47)

- 10 (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9  
 - (3, 5-ジメチル-1-ベンジルピラゾール-4-イルメチル) - 1,  
 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

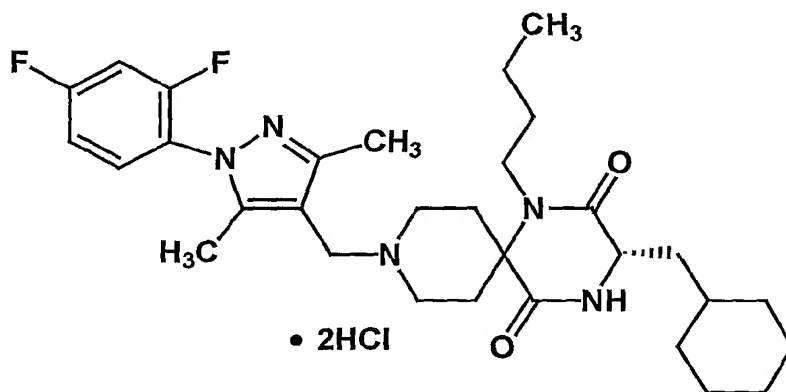


TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.41-7.33 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H),  
4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 4H), 2.61 (m, 2H),  
2.47 (s, 6H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.80-1.16 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m,  
5 2H)。

#### 実施例 40 (48)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (3, 5 - ジメチル - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピラゾール  
10 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2  
塩酸塩



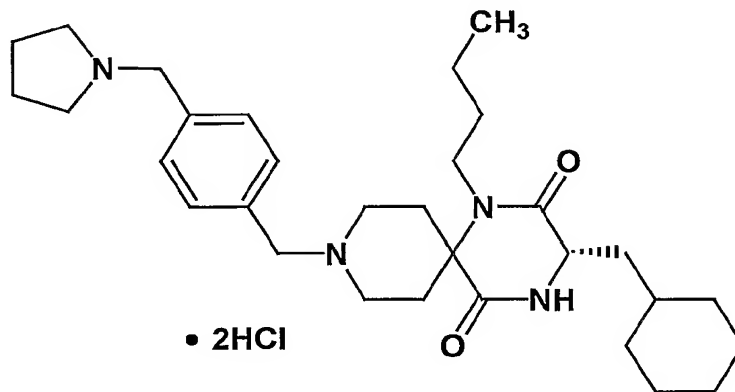
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.31  
15 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.44 (m, 2H),  
2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27- 2.15 (m, 2H), 1.81-1.16 (m, 15H), 0.96  
(t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (49)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9

— (4— (ピロリジン—1—イルメチル) フェニルメチル) —1, 4, 9—  
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

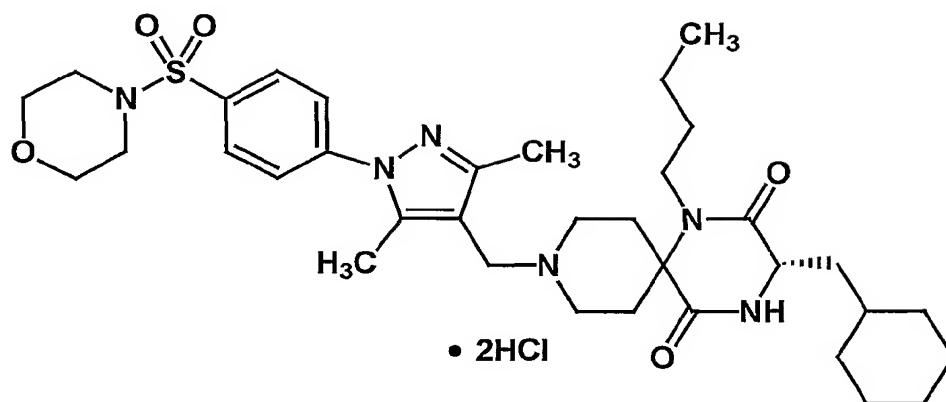


TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 6H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.26-1.92 (m, 6H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 40 (50)

(3S)—1—ブチル—2, 5—ジオキソ—3—シクロヘキシルメチル—9—  
— (3, 5—ジメチル—1— (4— (モルホシン—4—イルスルホニル) フェ  
ニル) ピラゾール—4—イルメチル) —1, 4, 9—トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・2塩酸塩

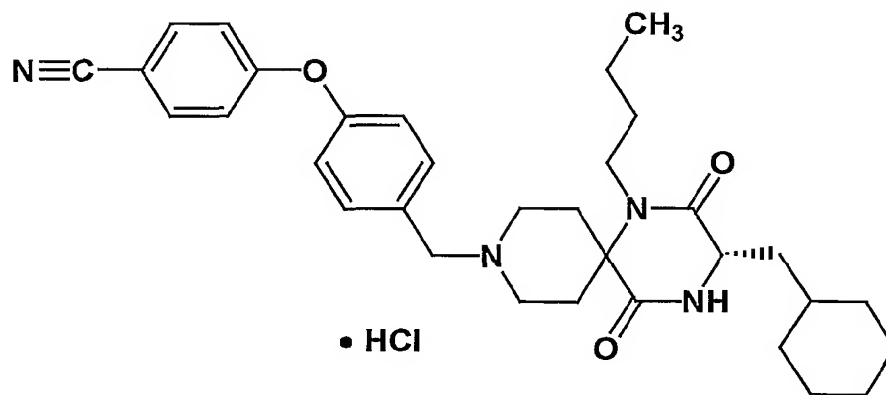


T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.10-2.92 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.84-1.08 (m, 15H), 1.08-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (51)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - シアノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



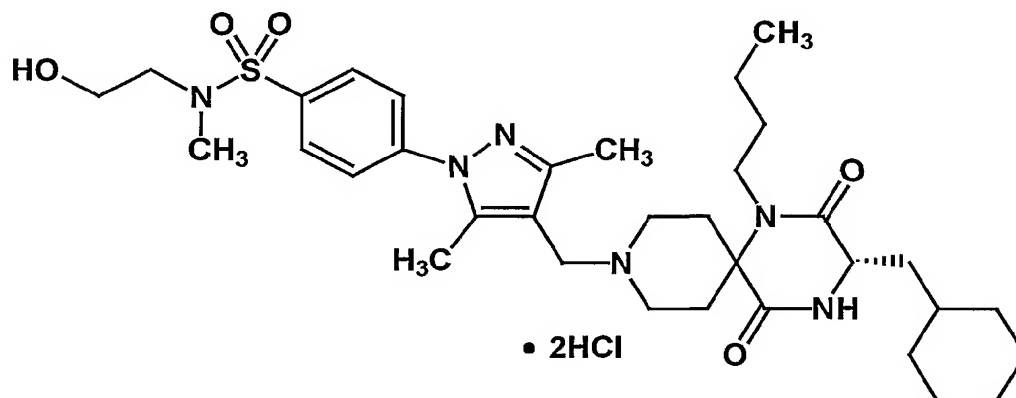
T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.84-1.12 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

5

#### 実施例 40 (52)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

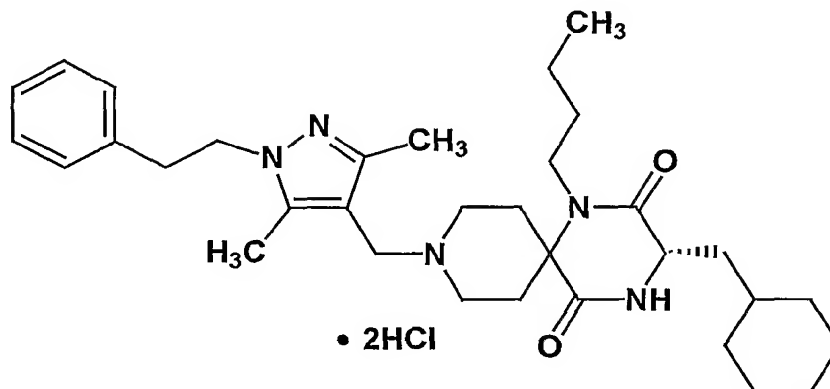
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.70 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.20 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (53)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9



－（３，５－ジメチル－１－（２－フェニルエチル）ピラゾール－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・２塩酸塩

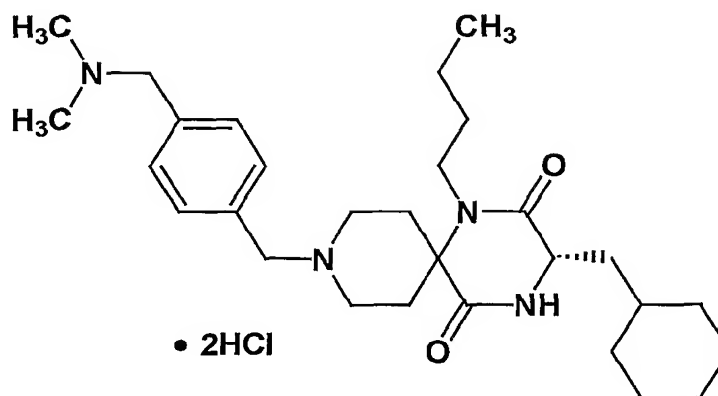


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.28-7.23 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64-2.45 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.84-1.14 (m, 15H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H)。

#### 10 実施例 40 (54)

(3S)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－シクロヘキシルメチル－９－（４－（ジメチルアミノメチル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・２塩酸塩

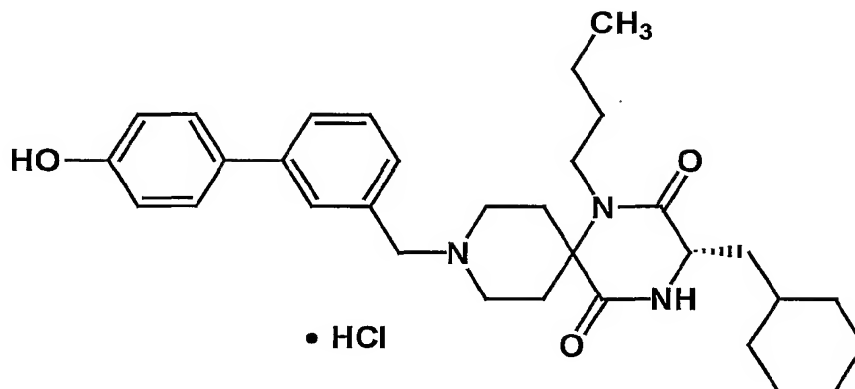


T L C : R f 0.16 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.76 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 5.1 Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 4H),  
 2.87 (s, 6H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 15H), 1.00-0.86 (m,  
 5 5H)。

#### 実施例 40 (55)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリ  
 10 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



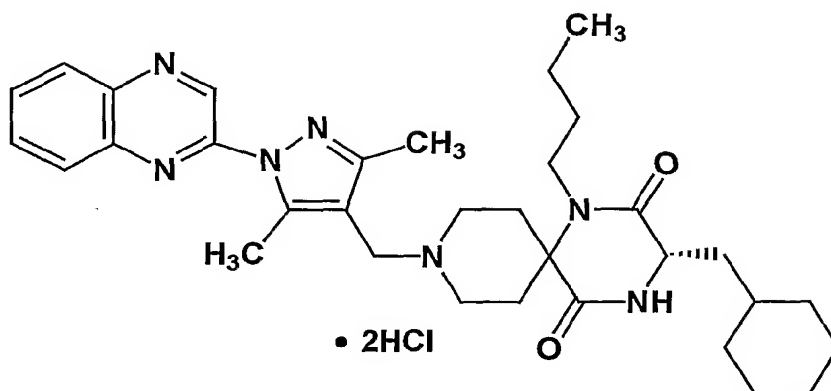
T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 9.0 Hz, 2H),  
 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03  
 15 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H),  
 2.55-2.35 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.08-0.83 (m, 2H), 0.94 (t,  
 J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (56)

20 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9

ー (3, 5-ジメチルー1-(キノキサリン-2-イル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

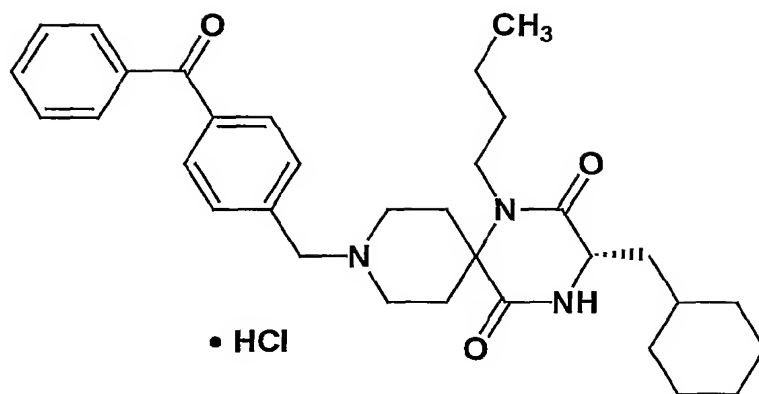


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.51 (s, 1H), 8.13 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.80-1.18 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

10

#### 実施例 40 (57)

(3S)-1-ブチルー2, 5-ジオキソー3-シクロヘキシルメチルー9-(4-(フェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

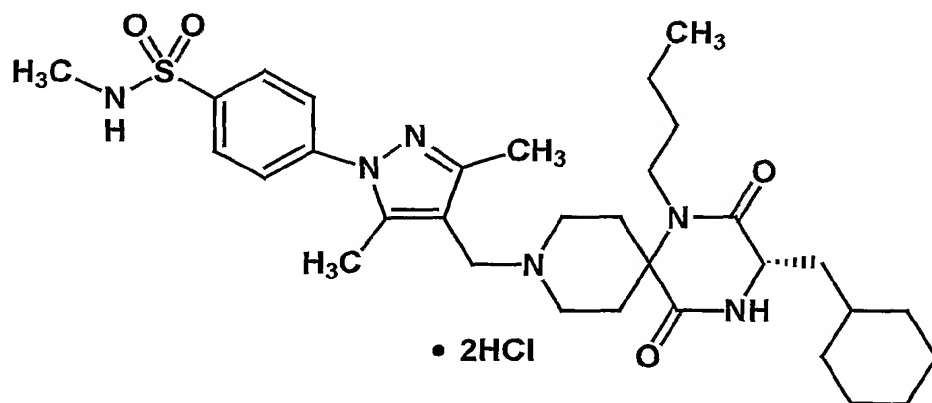


TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82-7.74 (m, 4H), 7.67 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H),  
 5 3.58-3.38 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (58)

(3S) - 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9  
 10 - (3,5-ジメチル-1-(4-メチルアミノスルホニルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル) - 1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



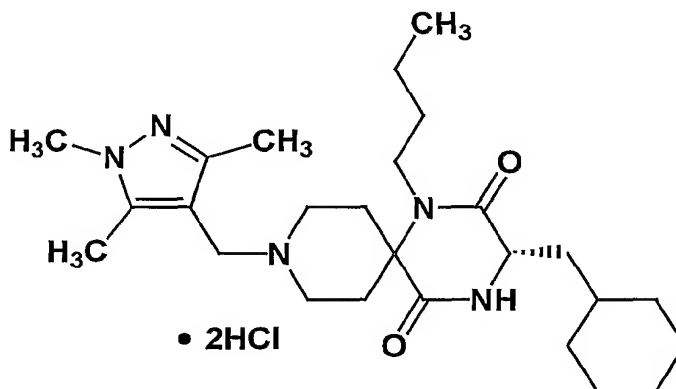
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.59-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 2H), 1.84-1.16 (m, 15H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H)。

5

#### 実施例 40 (59)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (1, 3, 5 - トリメチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



10

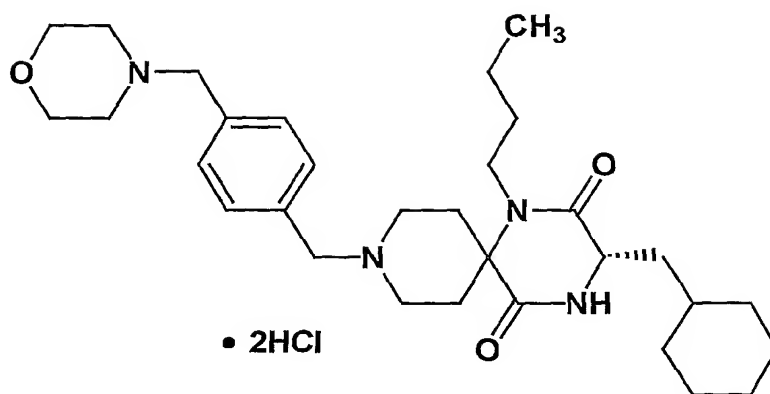
TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.28 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87-3.69 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.83-1.12 (m, 15H), 1.05-0.86 (m, 5H)。

15

#### 実施例 40 (60)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩

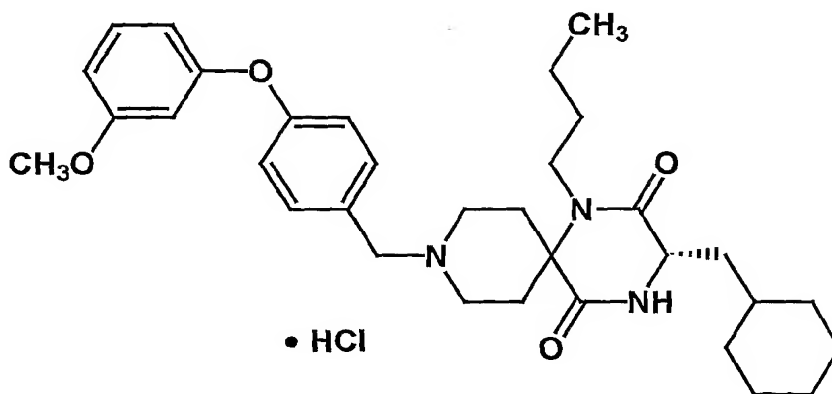


TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.00-3.70 (m, 6H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.35-3.18 (m, 4H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.24-2.02 (m, 2H), 1.83-1.12 (m, 15H), 1.06-0.85 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (61)

(3S)-1-(4-(3-methoxyphenyloxy)phenyl)-4-(4-(3-methoxyphenyloxy)phenyl)-9-(4-(3-methoxyphenyloxy)phenyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-2-one hydrochloride



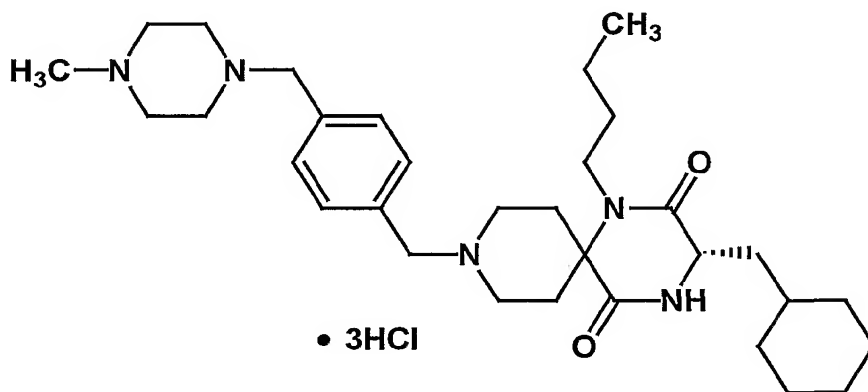
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (ddd, J = 8.4, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.61-6.57 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (dd,

J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.55 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.80-1.23 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

5 実施例 40 (62)

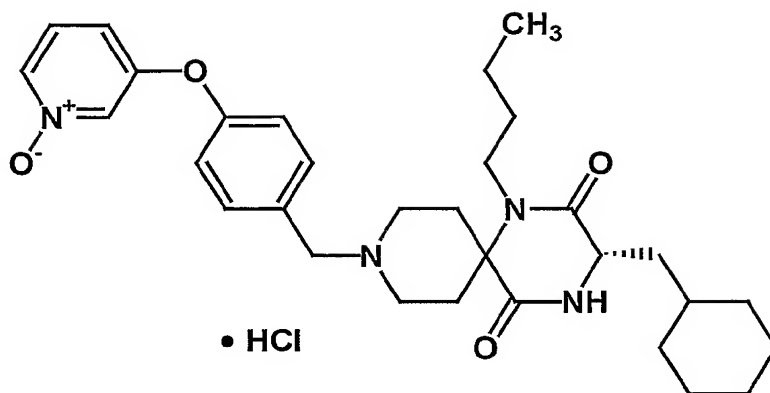
(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.74 (s, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.42 (m, 14H), 3.00 (s, 3H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.79-1.15 (m, 15H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15 実施例 40 (63)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (ピリジン - 1 - オキシド - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

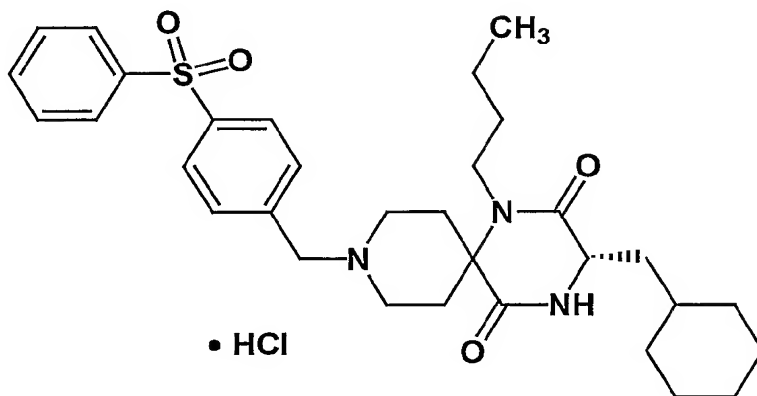


T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.45 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.37 (brd,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.4, 6.3$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.59 (brdd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 1.04-0.90 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (64)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 10 - (4 - フェニルスルホニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピ  
 ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

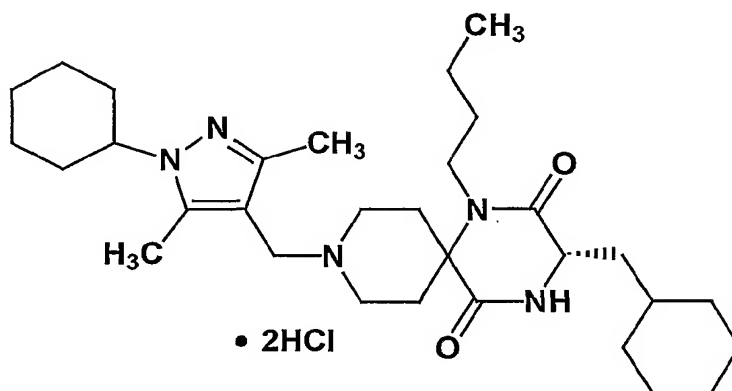
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz,



2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 4H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 1.03-0.85 (m, 5H)。

#### 5 実施例 40 (65)

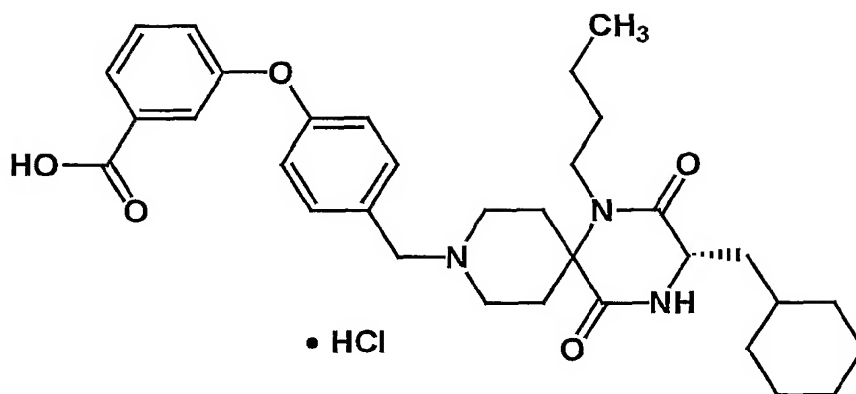
(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキシルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.42-4.28 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 2.04-1.15 (m, 25H), 1.05-0.89 (m, 5H)。

#### 15 実施例 40 (66)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (3 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

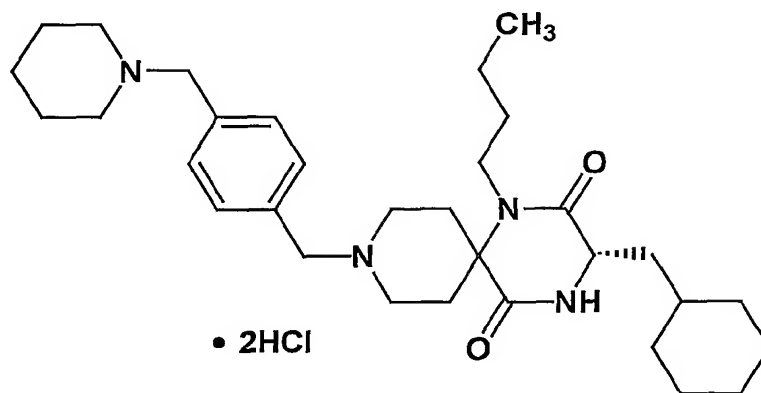


TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.83 (ddd, J= 7.8, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J= 7.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.58-3.35 (m, 4H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.93-1.10 (m, 15H), 1.07-0.85 (m, 5H).

### 实施例 40 (67)

10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 -  
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

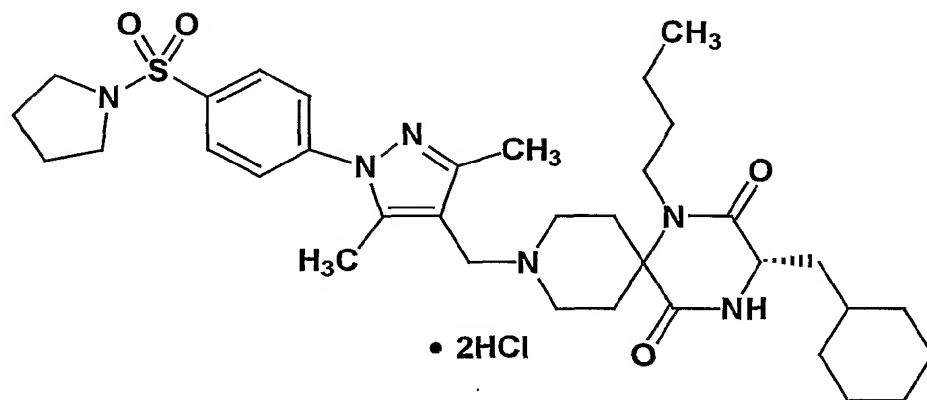
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 6H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 2.00-1.13 (m, 21H), 1.04-0.86 (m, 5H)。

5

#### 実施例 40 (68)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
- (3, 5-ジメチル-1- (4- (ピロリジン-1-イルスルホニル) フ  
ェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

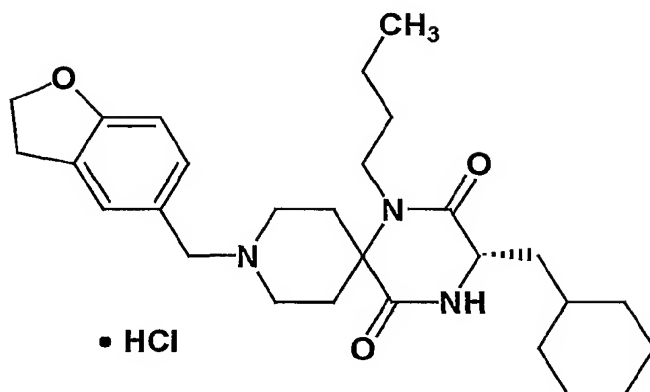
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.83-1.14 (m, 19H), 1.05-0.87 (m, 5H)。

15

#### 実施例 40 (69)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル) -1, 4, 9-トリ  
20

## アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

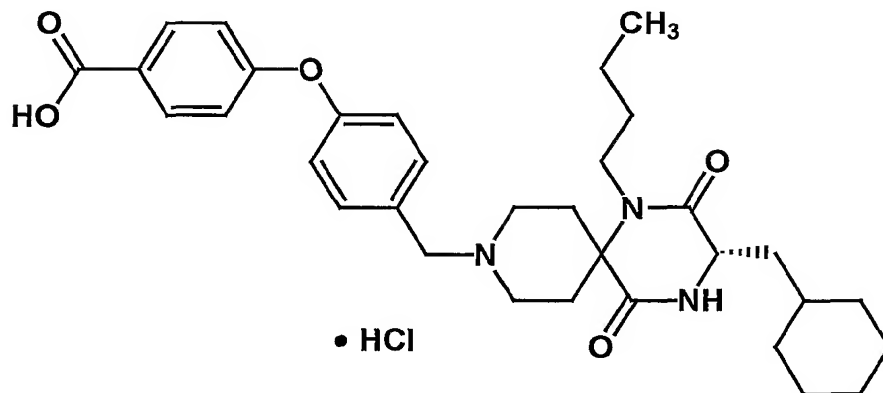


TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.54-3.34 (m, 4H), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.83-1.14 (m, 15H), 1.04-0.87 (m, 5H)。

## 実施例 40 (70)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

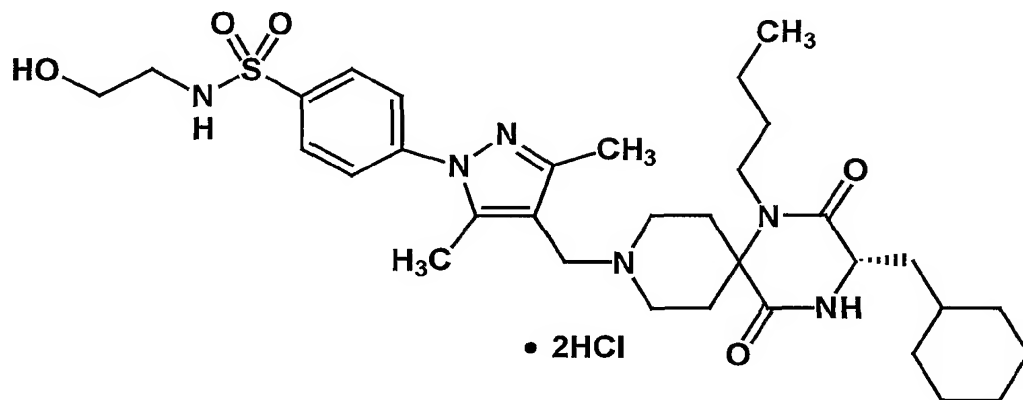


T L C : R f 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.57-3.35 (m, 4H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.29-2.09 (m, 2H), 1.84-1.14 (m, 15H), 1.05-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (71)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

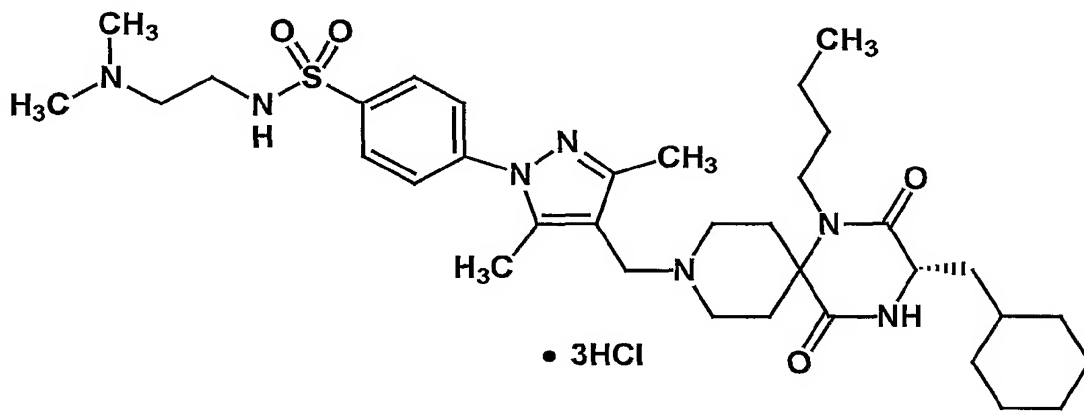


T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.56 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.01 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.63-2.43 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.93-1.10 (m, 15H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 40 (72)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
 -(3,5-ジメチル-1-(4-(2-ジメチルアミノエチルアミノスル  
 ホニル)フェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザ  
 スピロ[5.5]ウンデカン・3塩酸塩



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム:メタノール=10:1);

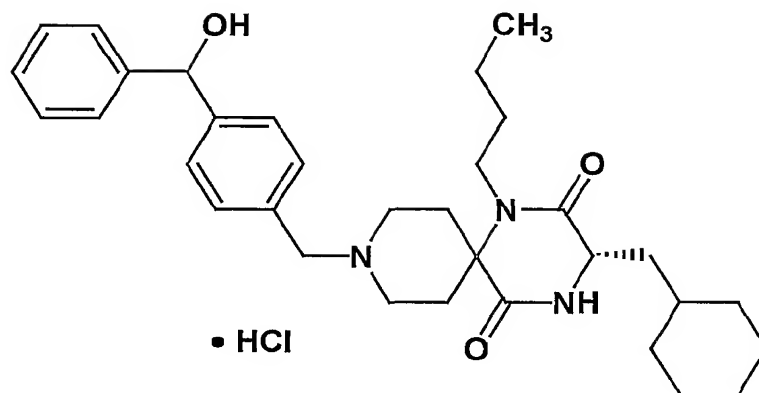
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 4.04 (dd, J= 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 4H), 3.34-3.24 (m,  
 4H), 2.95 (s, 6H), 2.76-2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 2H),

10 1.82-1.14 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (73)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
 -(4-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)フェニルメチル)-1,

15 4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

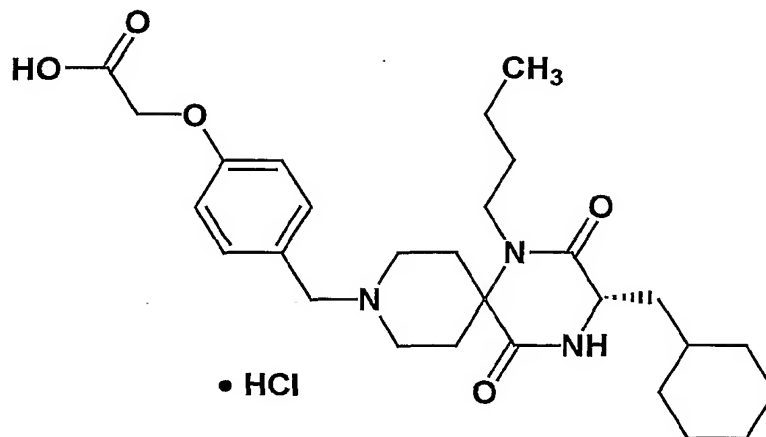


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62-7.18 (m, 9H), 5.82 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.30 (m, 4H), 2.42-2.04 (m, 4H), 1.82-1.24 (m, 15H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.94 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (74)

(3S)-1-(4-(1-((4-(カルボキシメチルオキシ)フェニル)メチル)-1,4,9-トリ  
10 アザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



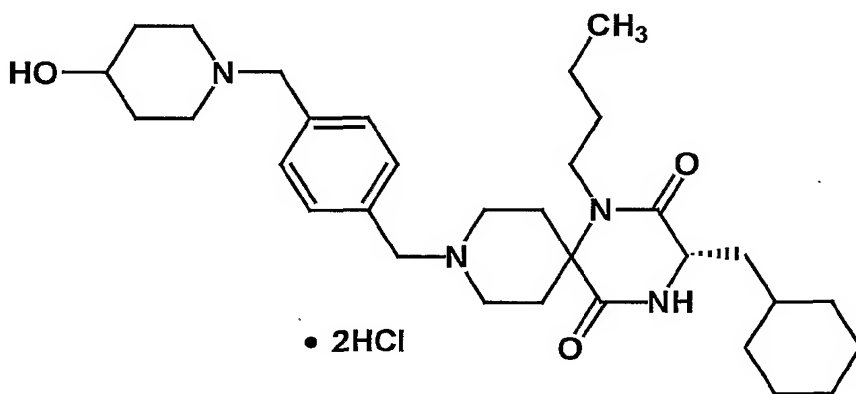
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H),

4.29 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.54-3.33 (m, 4H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.83-1.12 (m, 15H), 1.04-0.85 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (75)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



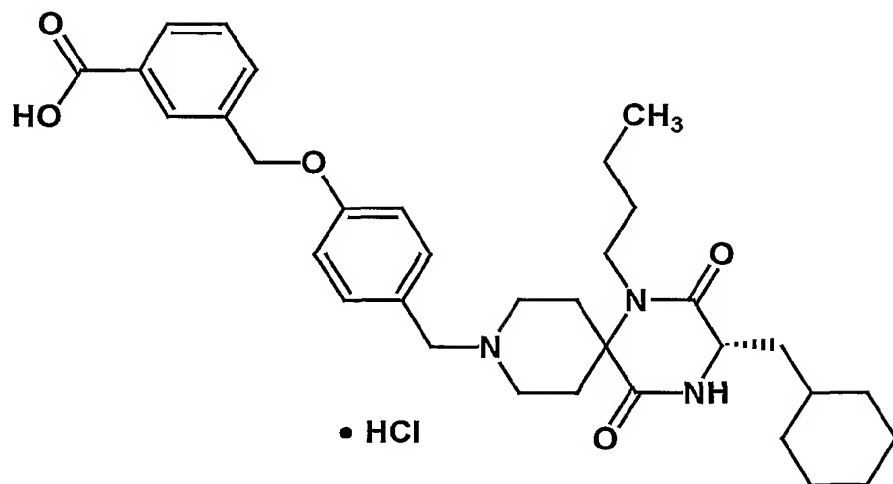
TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.76 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.70-2.48 (m, 2H), 2.23-1.82 (m, 5H), 1.82-1.10 (m, 19H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 40 (76)

- (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (3 - カルボキシフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩





TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

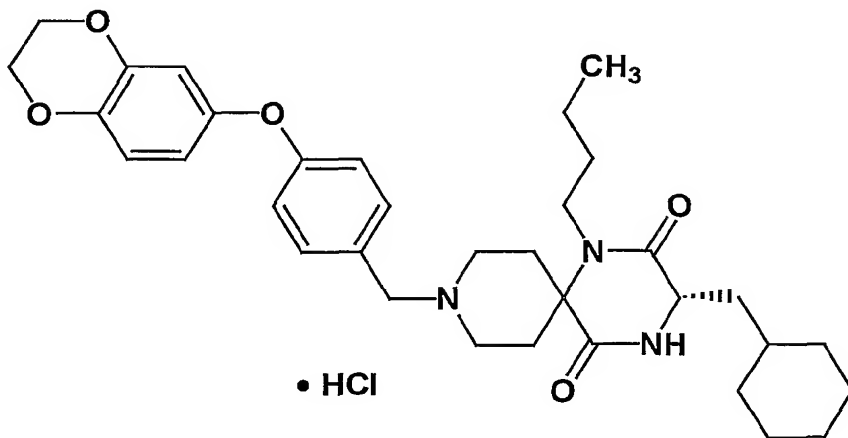
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H),

7.50 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H),

5 4.28 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.52-3.32 (m, 4H),  
2.42-2.08 (m, 4H), 1.82-1.16 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

### 实施例 40 (77)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
10 - (4 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルオキシ) フェニルメチル)  
- 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

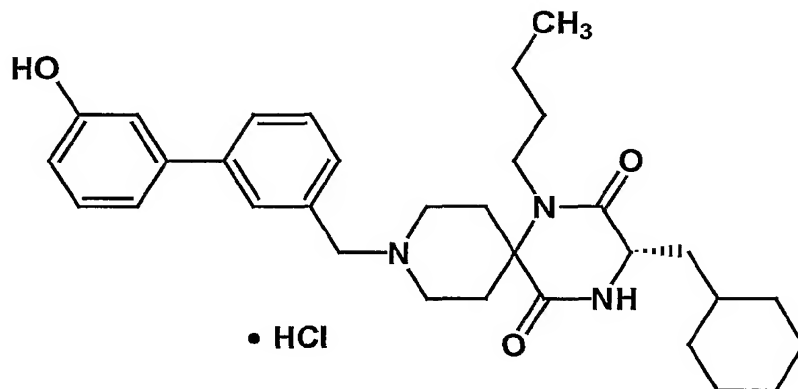


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.86 (m, 1H),  
6.55-6.51 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.70  
(m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.42-2.08 (m, 4H), 1.82-1.12 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz,  
5 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (78)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリ  
10 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



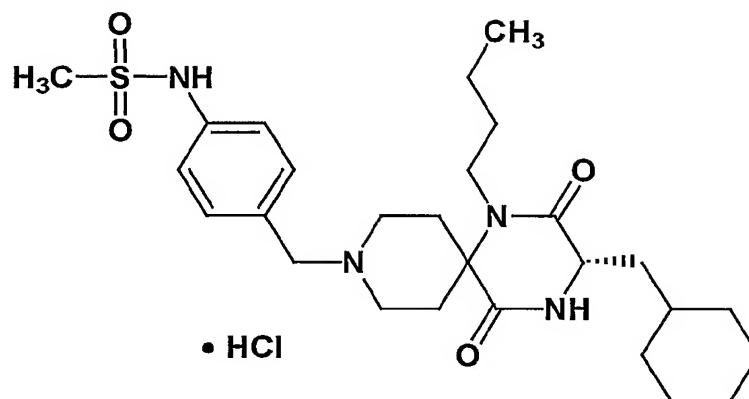
TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.28 (m, 1H),  
7.15-7.08 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-  
15 3.78 (m, 2H), 3.58-3.34 (m, 4H), 2.48-2.08 (m, 4H), 1.84-1.12 (m, 15H), 0.95 (t, J=  
7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (79)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
20 - (4 - (メチルスルホニルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリ

アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



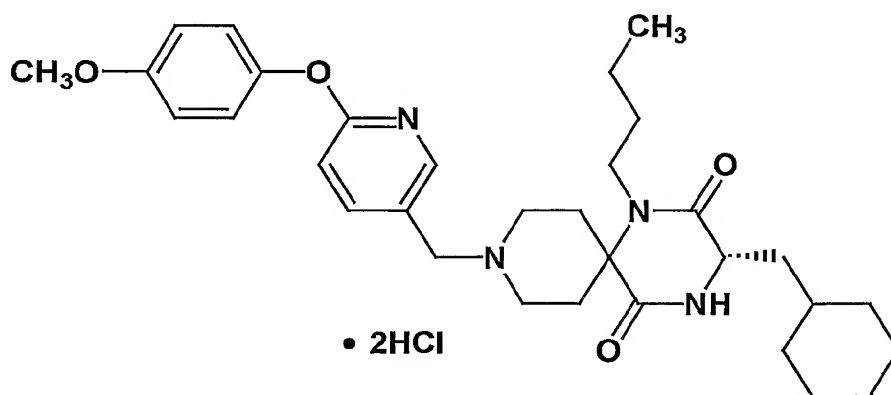
T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),

5 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 4H), 3.01 (s, 3H),  
2.50-2.32 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (80)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
10 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



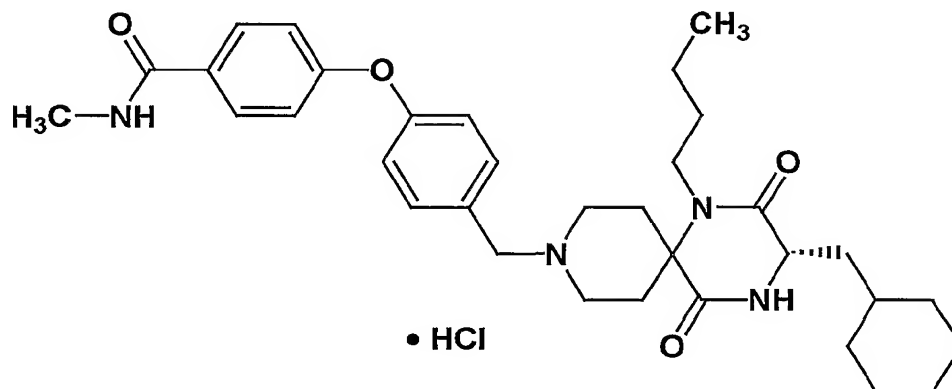
T L C : R f 0.67 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.26 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.08-6.84 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

5

#### 実施例 40 (81)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.39 (br d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 4H), 2.91 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

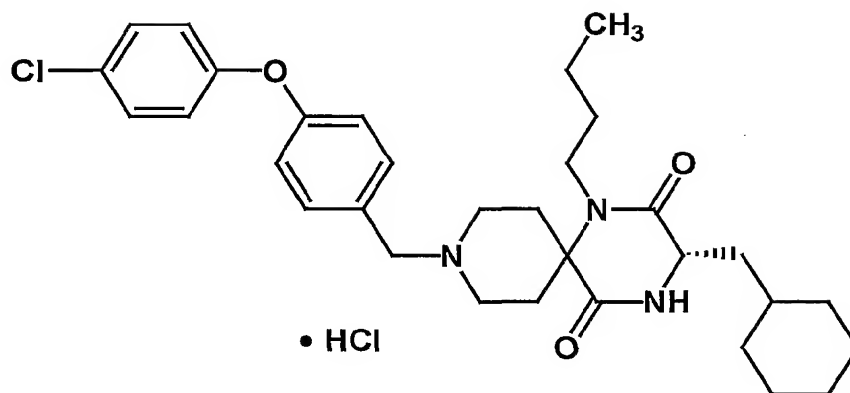
15

#### 実施例 40 (82)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - クロロフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - ト

20

リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

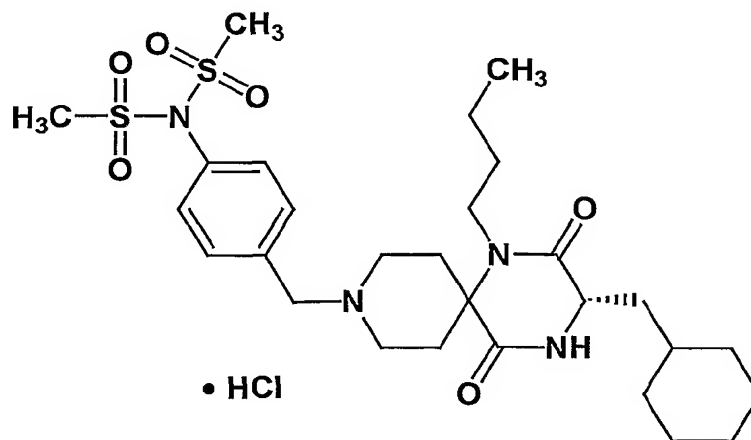


TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.90-1.10 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 40 (83)

10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - ビス (メチルスルホニル) アミノフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



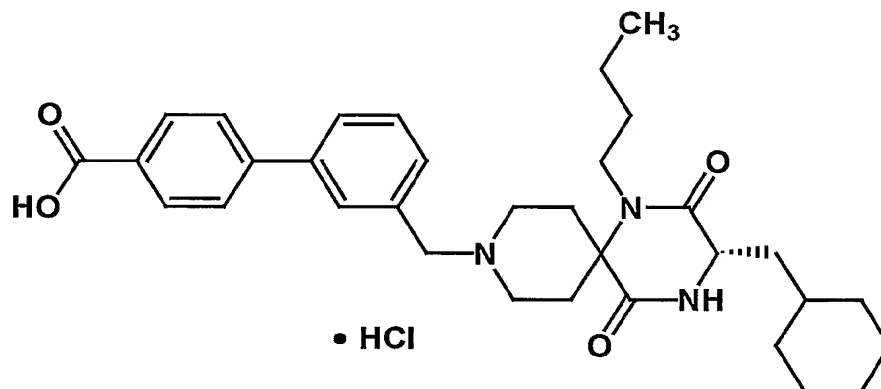
T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.47 (s, 6H), 2.46-2.08 (m, 4H), 1.84-1.16 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

5

#### 実施例 40 (84)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3 - (4 - カルボキシフェニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

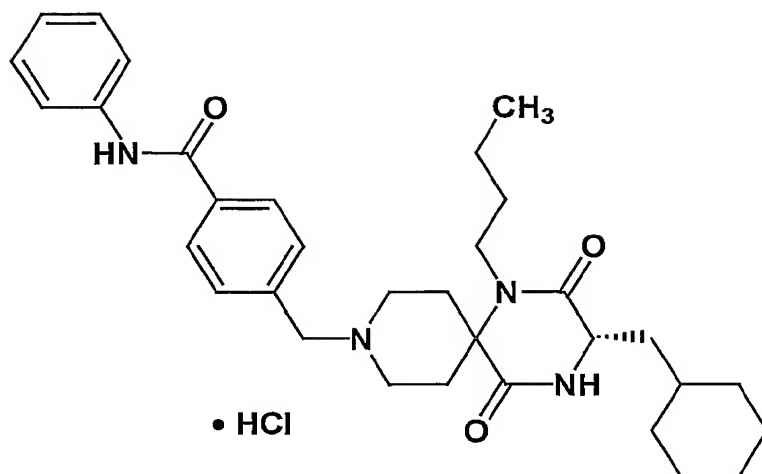
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.13 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.82 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 4H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.82-1.08 (m, 15H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H)。

15

#### 実施例 40 (85)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (フェニルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

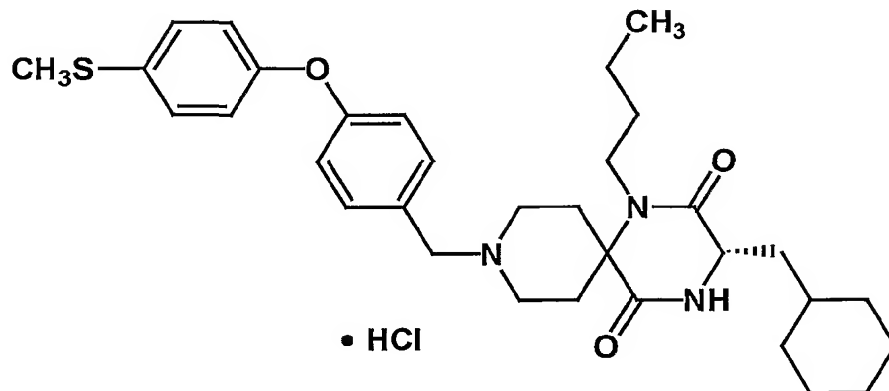


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム：メタノール=10：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.71 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.50-2.08 (m, 4H), 1.84-1.08 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

### 实施例 40 (86)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
10 - (4 - (4 - メチルチオフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
- トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

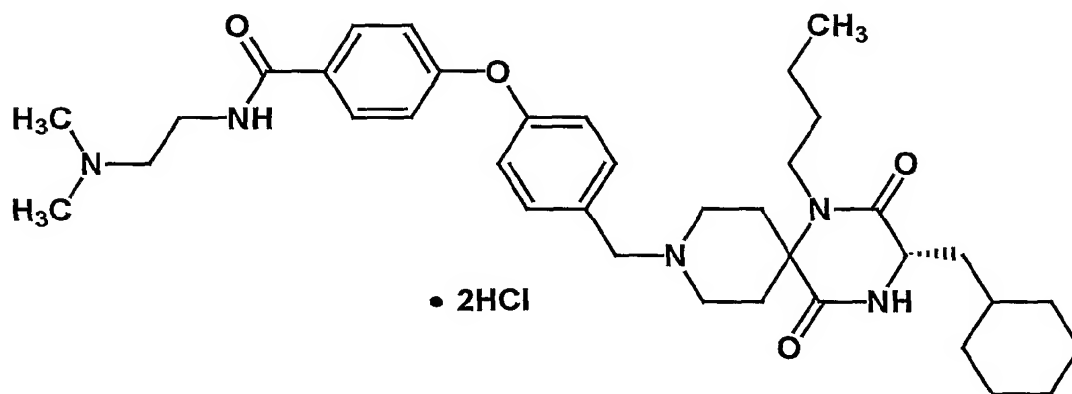


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H),  
 5 1.82-1.14 (m, 15H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 実施例 40 (87)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノカルボニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

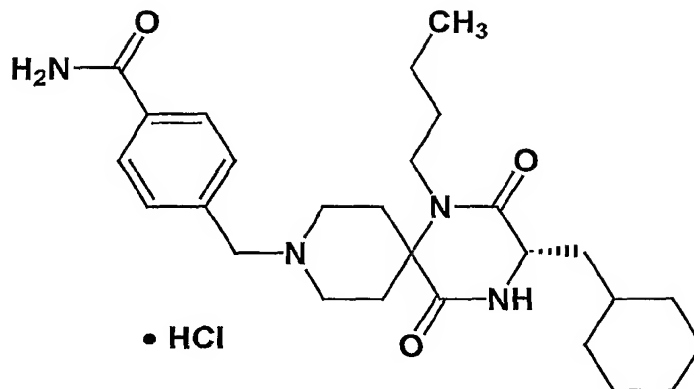
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.94 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 6H), 2.98 (s, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H),  
 15 1.80-1.10 (m, 15H), 1.00-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (88)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9



ー（４－アミノカルボニルフェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ  
 [５．５]ウンデカン・塩酸塩

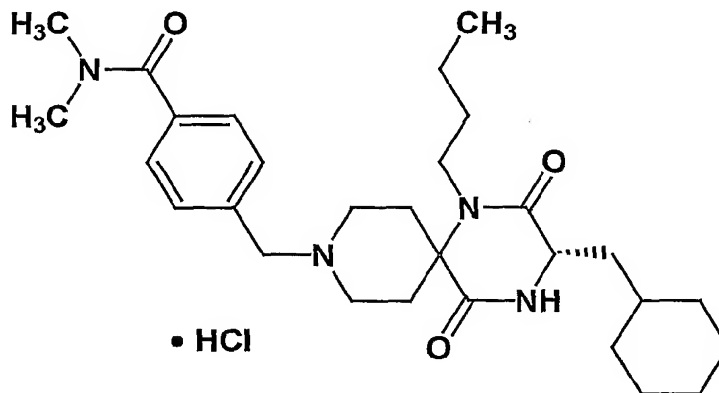


TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.54-3.28 (m, 4H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 40 (89)

- 10 (3S)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－シクロヘキシルメチル－９－  
 ー（４－（ジメチルアミノカルボニル）フェニルメチル）－１，４，９－ト  
 リアザスピロ [５．５]ウンデカン・塩酸塩

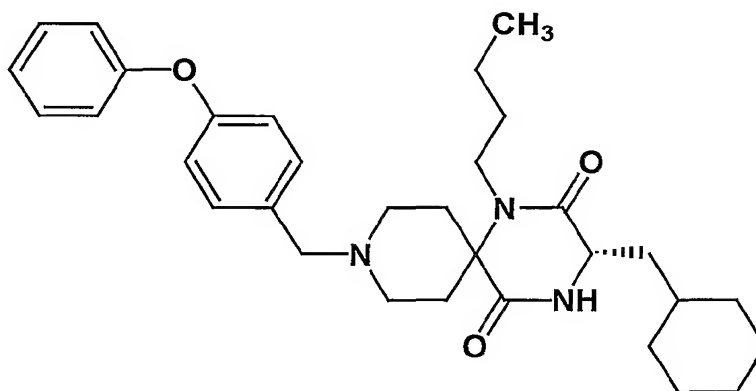


T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.67 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
4.04 (dd, J= 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.11 (s, 3H),  
2.99 (s, 3H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m,  
5 5H)。

#### 実施例 40 (90)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
10 5] ウンデカン



T L C : R f 0.73 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-7.25 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.96 (d, J=  
8.7 Hz, 2H), 5.81 (brs, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.52-3.32 (m, 2H), 2.92-2.74  
15 (m, 3H), 2.57 (dt, J= 12.0, 3.0 Hz, 1H), 2.18-1.88 (m, 5H), 1.76-1.13 (m, 14H), 1.07-  
0.88 (m, 2H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 41

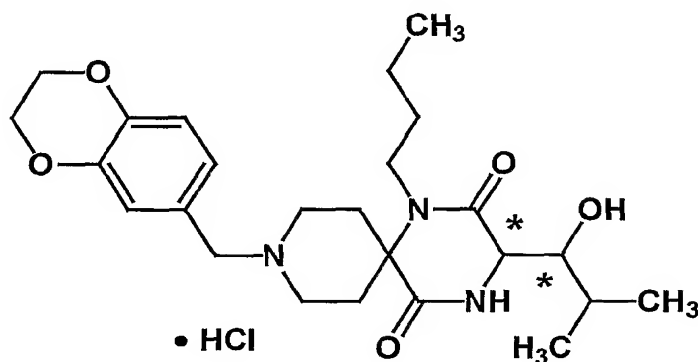
参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N - アリルオキシカルボニル - 4 - ピペ  
20 リドン、n - ブチルアミンおよび (2R\*, 3R\*) - N - (t - ブチルオキ

シカルボニル) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸を用いて、参考例 3 → 参考例 4 と同様の操作をし、さらに 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - カルボキシアルデヒドを用いて、参考例 5 → 参考例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の本発明化合物 (1) および (2) をそれぞれ得た。

5

#### 実施例 4 1 (1)

1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

(\*は、syn 体と anti 体が 2 : 3 の割合で混合していることを表わす。)

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 0.6H), 4.08 (d, J = 1.2 Hz, 0.4H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 3.4H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 0.6H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.55-2.33 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.55-1.25 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 9H)。

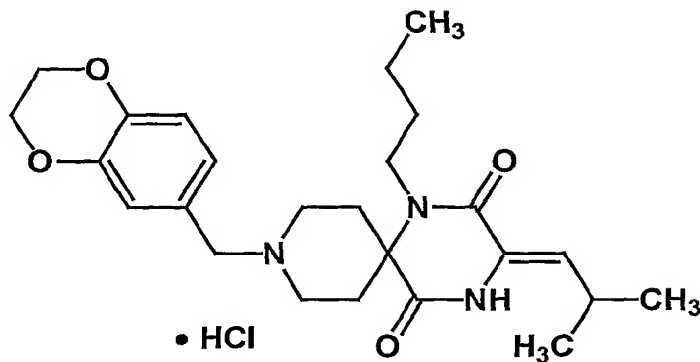
15

#### 実施例 4 1 (2)

(Z) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピリデン)

20

－ 9 － （ 1， 4－ベンゾジオキサン－ 6－イルメチル）－ 1， 4， 9－トリ  
アザスピロ [ 5． 5 ] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.53-3.35 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.04 (d, J= 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

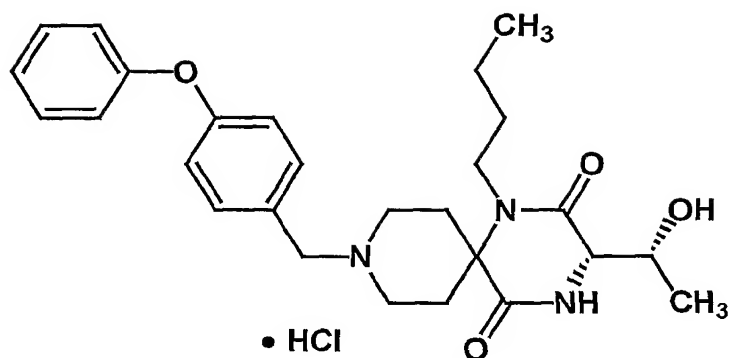
#### 10 実施例 41 (3) ～ 41 (5)

(2R\*, 3R\*)－N－(ｔ－ブチルオキシカルボニル)－2－アミノ－  
3－ヒドロキシ－4－メチルペンタン酸の代わりに相当する化合物を、1，  
4－ベンゾジオキサン－6－カルボキシアルデヒドの代わりに相当する化合  
物を用いて、実施例 41 と同様の操作をし、以下の本発明化合物得た。

15

#### 実施例 41 (3)

(3S)－1－ブチル－2， 5－ジオキソ－3－((1R)－1－ヒドロキ  
シエチル)－9－(4－フェニルオキシフェニルメチル)－1， 4， 9－トリ  
アザスピロ [ 5． 5 ] ウンデカン・塩酸塩

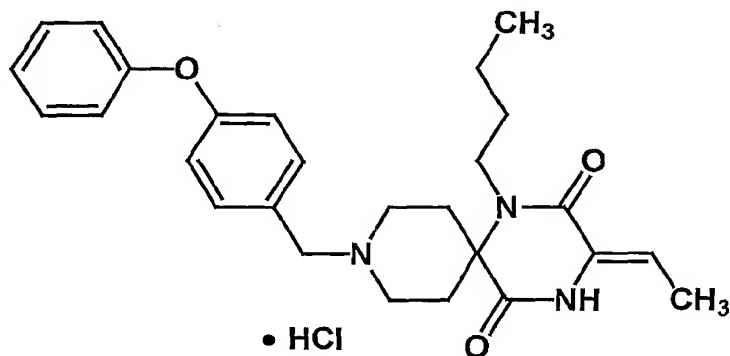


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.19 (dq, J= 1.5, 6.9 Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.78 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.22 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 实施例 4 1 (4)

10 (Z) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - エチリデン - 9 - (4 - フェ  
ニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・塩酸塩



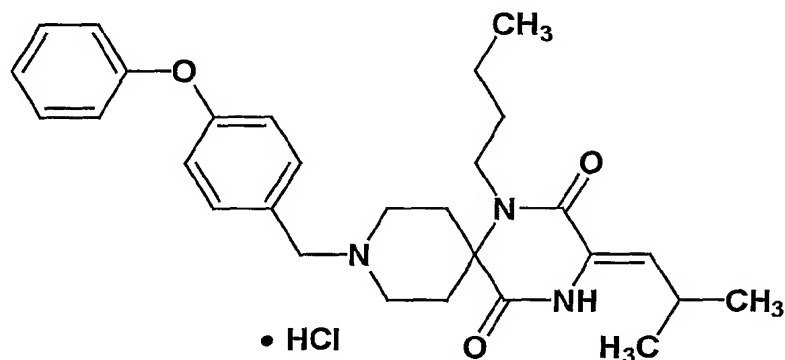
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz,

1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 6.08 (q, J= 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.77 (d, J= 7.5Hz, 3H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 4 1 (5)

(Z) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピリデン) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



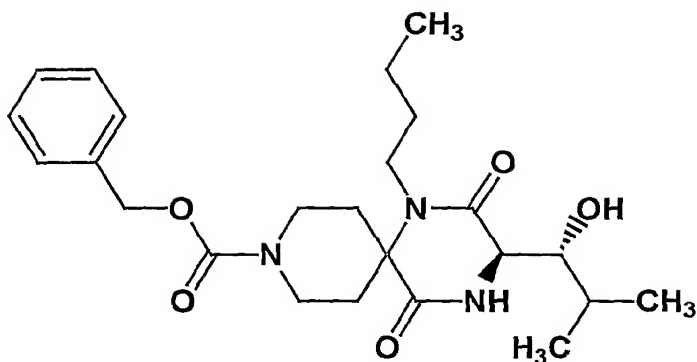
10 T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.85 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.43-2.18 (m, 4H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.04 (d, J= 6.6 Hz, 6H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 4 2

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - ベンジルオキシカルボニル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



N- (t-ブチルオキシカルボニル) -L-ロイシンの代わりに、(2R\*, 3R\*) -N- (t-ブチルオキシカルボニル) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸を用いて、実施例35と同様の操作をし、以下の

5 物性値を有する本発明化合物を得た。

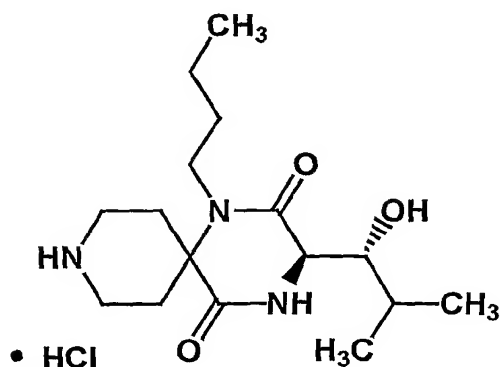
TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.39-7.30 (m, 5H), 5.13 (br, 2H), 4.12 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.76-3.50 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.45-1.15 (m, 3H), 1.01-0.89 (m, 9H)。

10

#### 実施例43

(3R\*) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- ((1R\*) -1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



15

実施例 4 2 で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.08 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

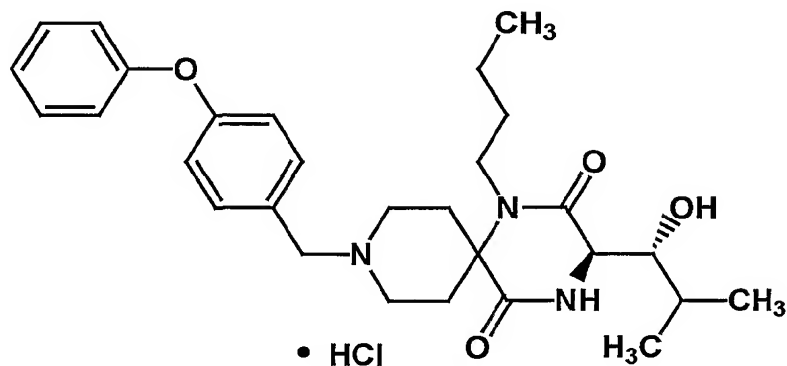
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.96 (dt, J= 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (dt, J= 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.25-1.98 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 3H), 1.07-0.94 (m, 9H)。

#### 実施例 4 4 ( 1 ) ~ 4 4 ( 1 3 )

10 実施例 4 3 で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 1 0 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 4 4 ( 1 )

( 3 R \* ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R \* ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - フェニルオキシフェニルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.93 (m, 1H),



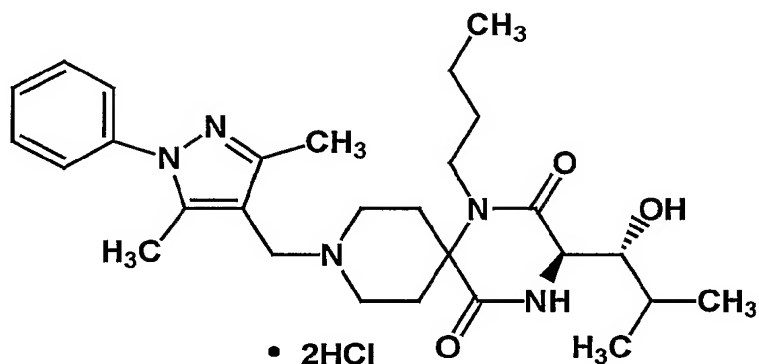
3.80-3.67 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.19 (dd, J= 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 4 4 (2)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 7H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.51-1.31 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 9H)。

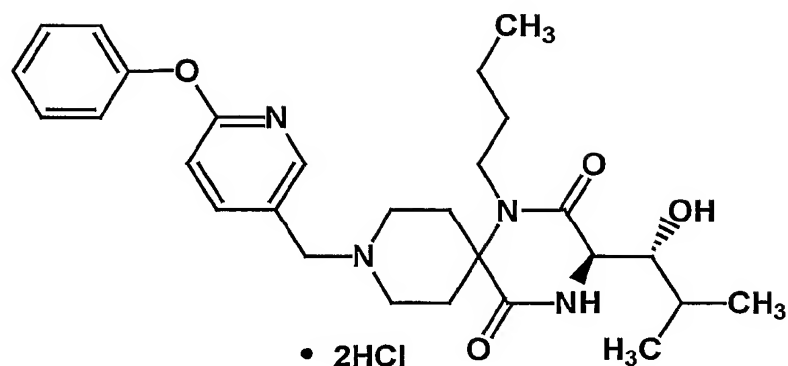
15

#### 実施例 4 4 (3)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (6 - フェニルオキシピリジン - 3 - イ

20

ルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

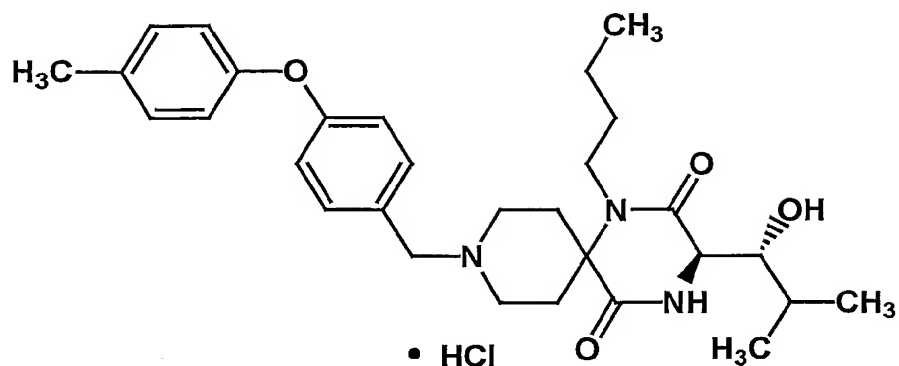
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.39 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.29 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.62-2.32 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.50 -1.31 (m, 3H), 1.07-0.87 (m, 9H)。

10

#### 実施例 4 4 (4)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸

15 塩

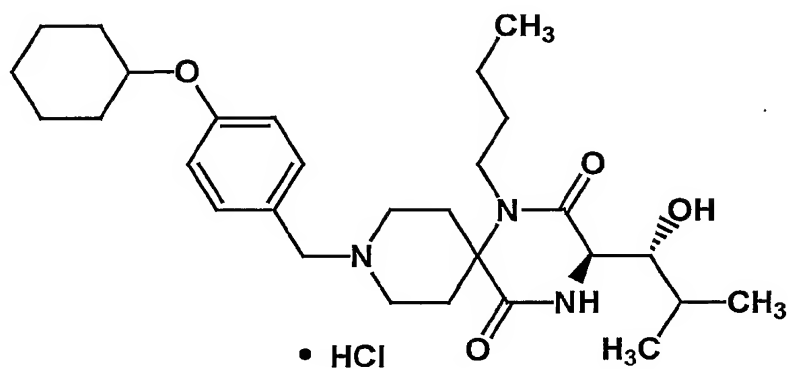


T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H),  
 5 3.72 (m, 1H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.25- 3.09 (m, 3H), 2.53-2.08 (m, 7H), 2.01 (m, 1H),  
 1.70 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 9H)。

#### 実施例 4 4 (5)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R\*) - 1 - ヒドロ  
 10 キシー - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - シクロヘキシルオキシフェニルメ  
 チル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



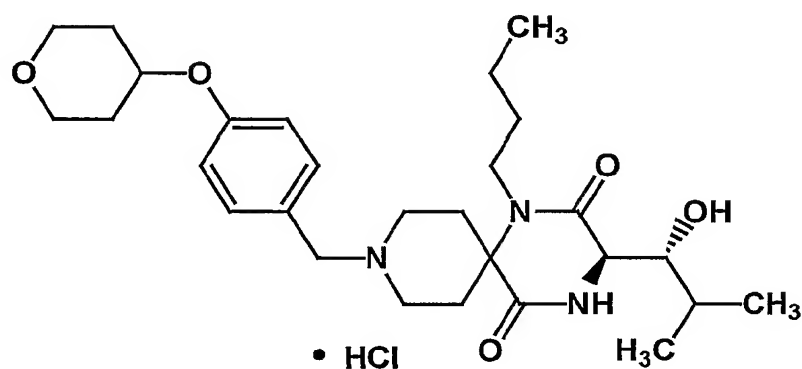
T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H),  
 15 4.24 (brs, 2H), 4.13 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H),

3.29-3.07 (m, 3H), 2.52-1.92 (m, 7H), 1.85-1.27 (m, 12H), 1.04-0.89 (m, 9H)。

#### 実施例 44 (6)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

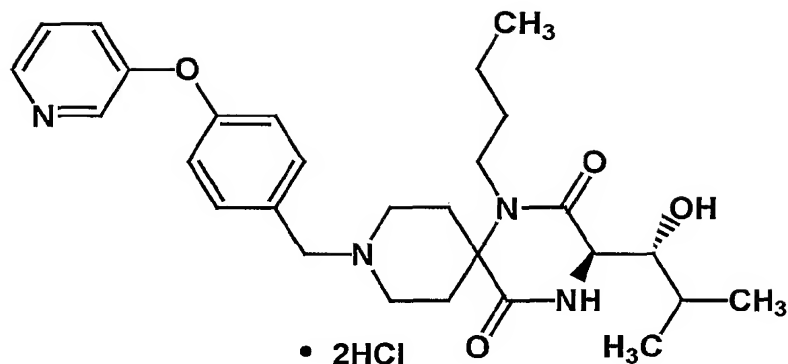
10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.18 (dd, J= 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.49-1.96 (m, 7H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.44-1.30 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 44 (7)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩

酸塩

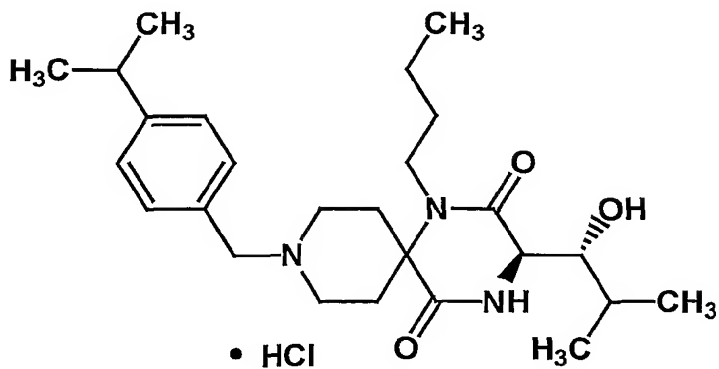
TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

10

実施例 44 (8)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-イソプロピルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



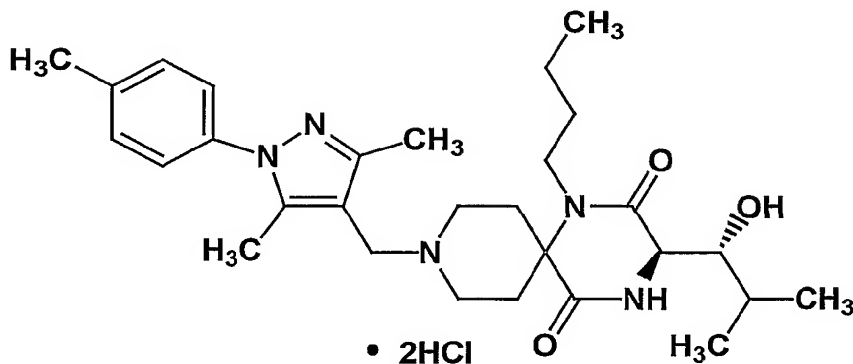
15

T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.57-3.38 (m, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 3H), 1.25 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 4 4 (9)

10 (3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン - 2 塩酸塩



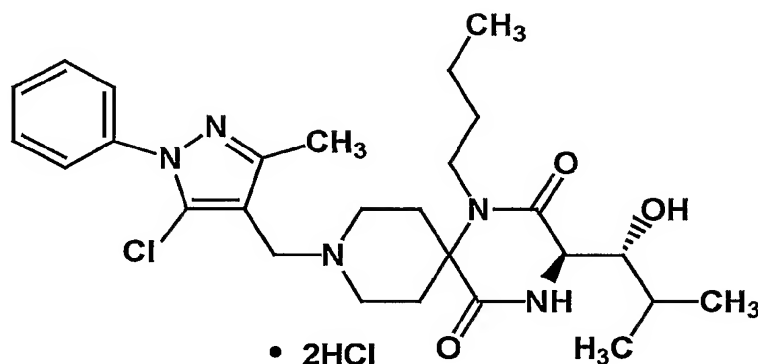
15 T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.21 (dd, J= 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

20

実施例 4 4 ( 1 0 )

( 3 R\* ) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R\* ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3 - メチル - 5 - クロロ - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

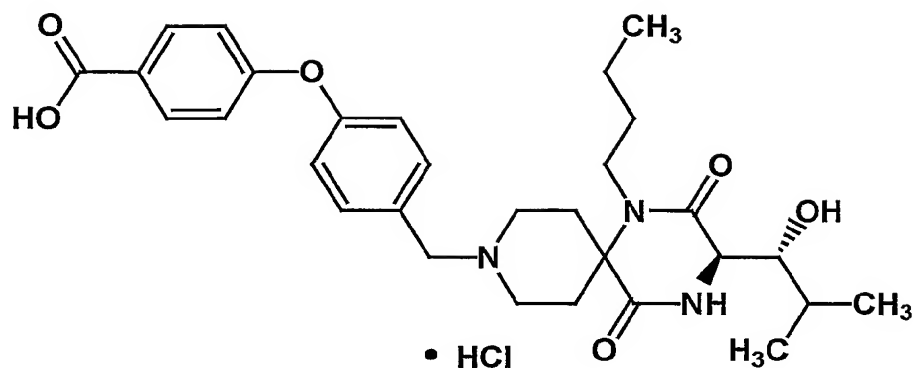


T L C : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58-7.47 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H),  
 10 4.15-4.02 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.20 (dd,  
 J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.64-2.46 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.21-2.10 (m,  
 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz,  
 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

15 実施例 4 4 ( 1 1 )

( 3 R\* ) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R\* ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

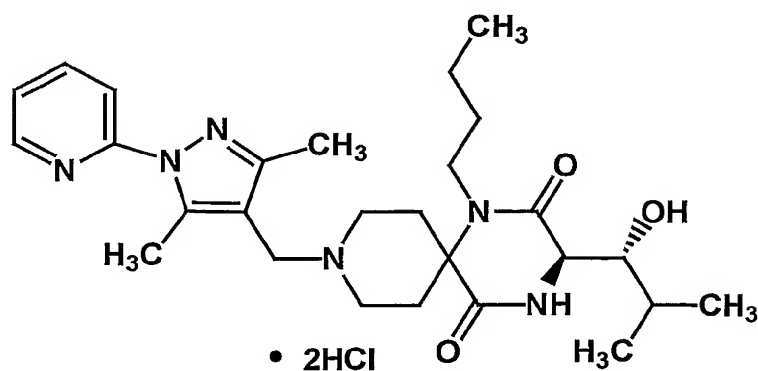


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 44 (12)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(3,5-ジメチル-1-(ピリジン-2-イル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



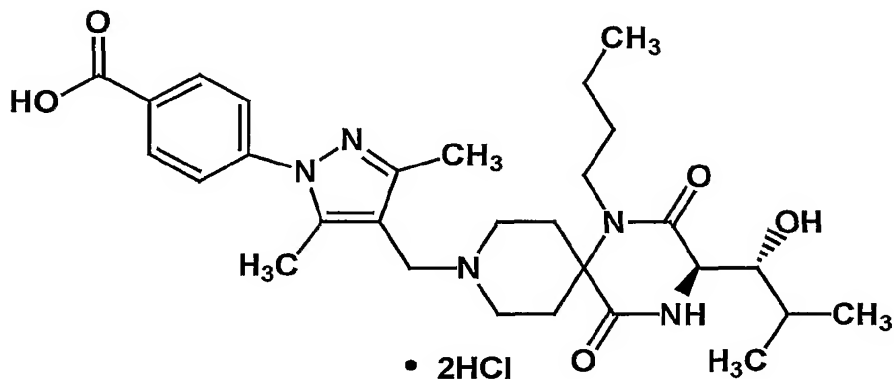


T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.53 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.05 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J= 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.21 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H),  
 5 2.68 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 4 4 ( 1 3 )

- 10 ( 3 R\* ) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R\* ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - カルボキシフェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

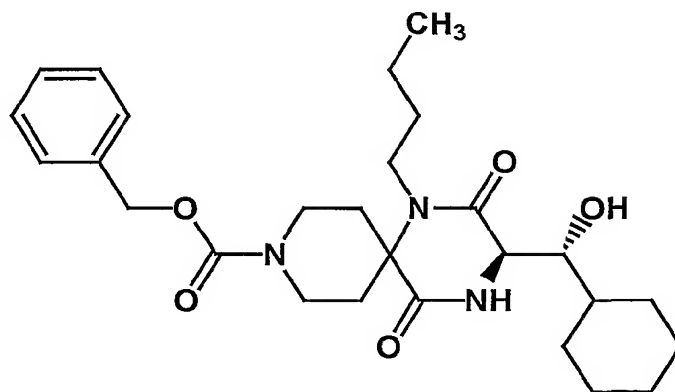


- 15 T L C : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 3H),  
 3.30-3.10 (m, 1H), 3.20 (dd, J= 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H),  
 2.40-2.23 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.80-1.62 (m,  
 20 1H), 1.52-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J=

7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 4 5

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロ  
5 キシー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - ベンジルオキシカルボニル - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



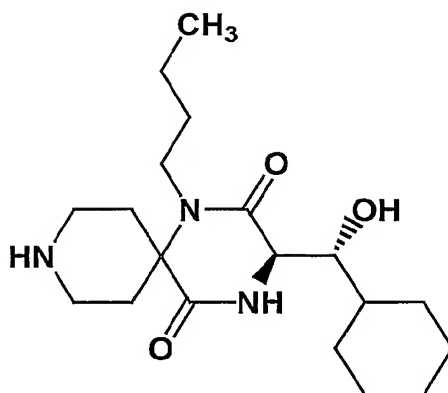
N - (t - ブチルオキシカルボニル) - L - ロイシンの代わりに、(2 R\*,  
3 R\*) - N - (t - ブチルオキシカルボニル) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキ  
10 シー 3 - シクロヘキシルプロパン酸を用いて、実施例 3 5 と同様の操作をし、  
以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.39-7.27 (m, 5H), 5.13 (m, 2H), 4.13 (d, J= 2.5 Hz, 1H),  
4.06-4.02 (m, 2H), 3.78-3.48 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.02 (br, 1H), 2.17 (m, 1H),  
15 2.03-1.58 (m, 10H), 1.47-1.13 (m, 6H), 1.02-0.89 (m, 5H)。

#### 実施例 4 6

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロ  
キシ 1 - シクロヘキシルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
20 ウンデカン



実施例 4 5 で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 2 0 : 6 : 1) ;

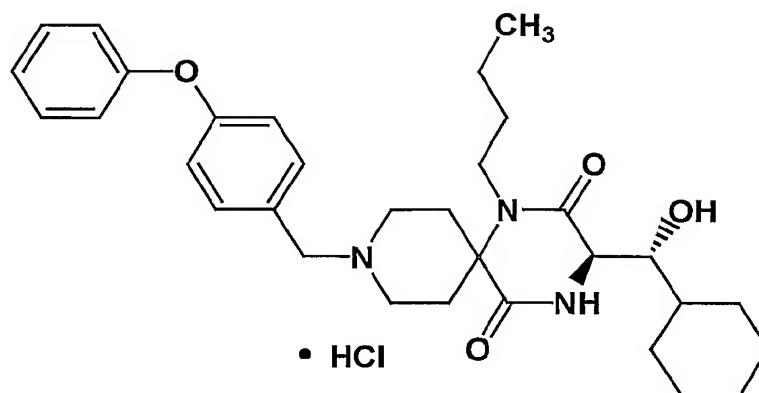
5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.13 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 3.48-3.22 (m, 5H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.12-1.65 (m, 10H), 1.56-1.16 (m, 7H), 1.03-0.85 (m, 5H)。

#### 実施例 4 7 (1) ~ 4 7 (8)

実施例 4 6 で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施  
10 例 1 0 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 4 7 (1)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロ  
キシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメ  
15 チル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

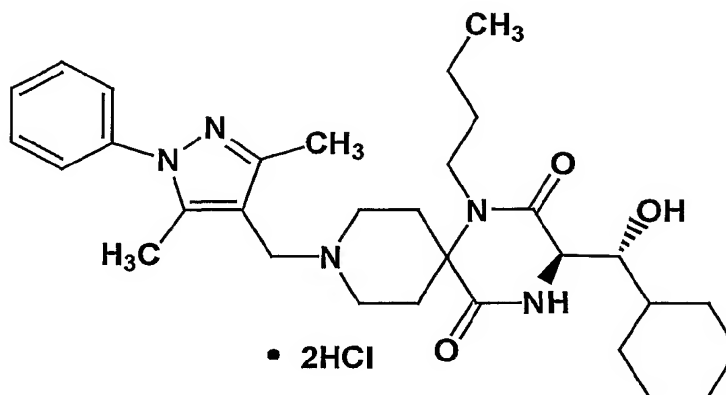


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.55-7.51 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.18 (tt, J= 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.98 (dt, J= 3.5, 12.5 Hz, 1H), 3.73 (dt, J= 3.5, 12.5 Hz, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.26 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.12 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.48-1.11 (m, 6H), 1.01-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 47 (2)

- 10 (3R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R\*) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

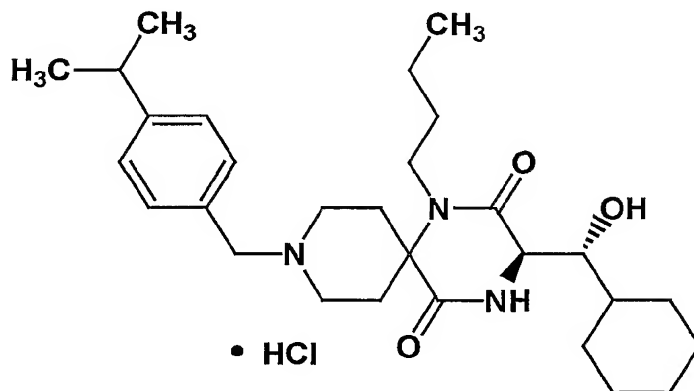


T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.50 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 5H),  
5 1.44-1.15 (m, 6H), 1.01-0.85 (m, 5H)。

#### 実施例 47 (3)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - イソプロピルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
10



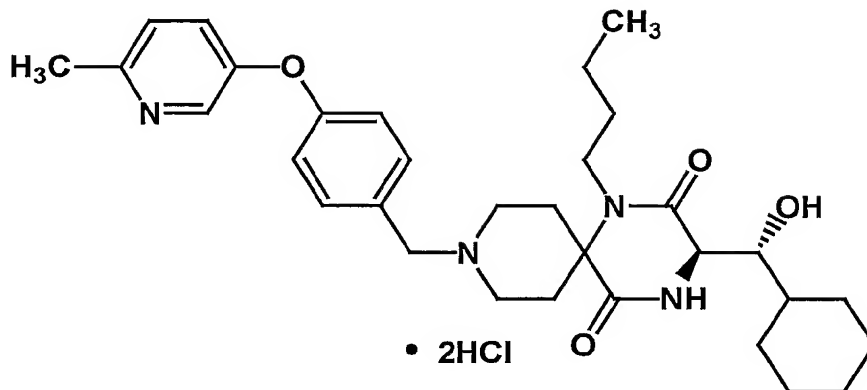
T L C : R f 0.69 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.15- 1.86 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 6H), 1.25 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。  
15

#### 実施例 47 (4)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (6 - メチルピリジン - 3  
20

ーイルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・2塩酸塩



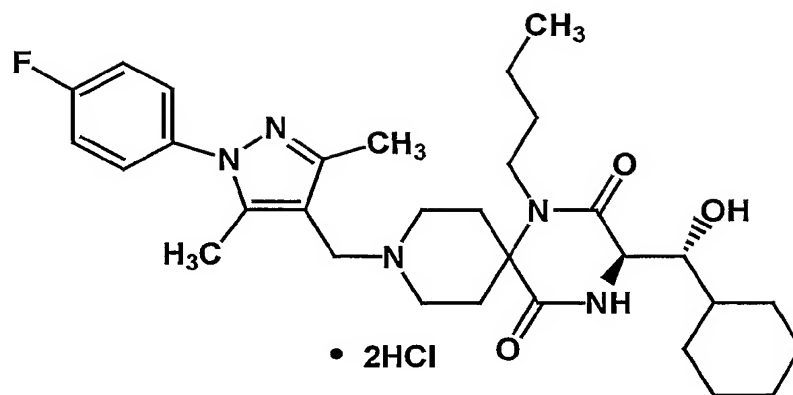
TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.59 (d, J= 2.7Hz, 1H), 8.19 (dd, J= 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.37-3.26 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.40-1.14 (m, 8H), 1.01-0.86 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 47 (5)

(3R\*) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R\*) - 1-ヒドロ  
キシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9- (3, 5-ジメチル-1- (4-  
フルオロフェニル) ピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザ  
15 スピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

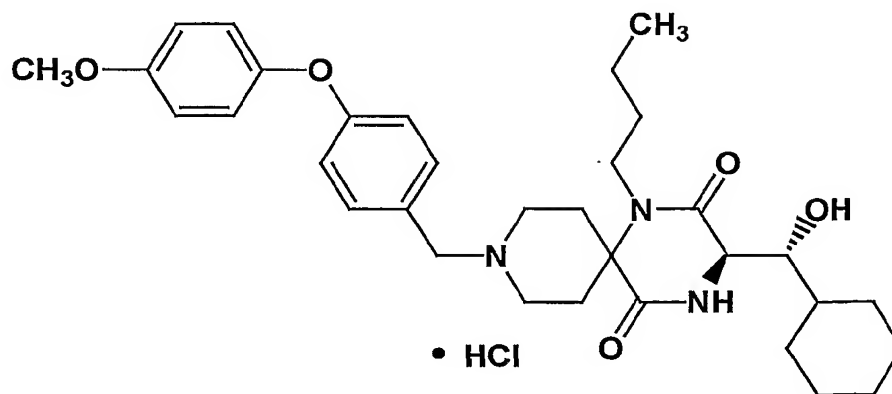


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.42-1.15 (m, 8H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 47 (6)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メトキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

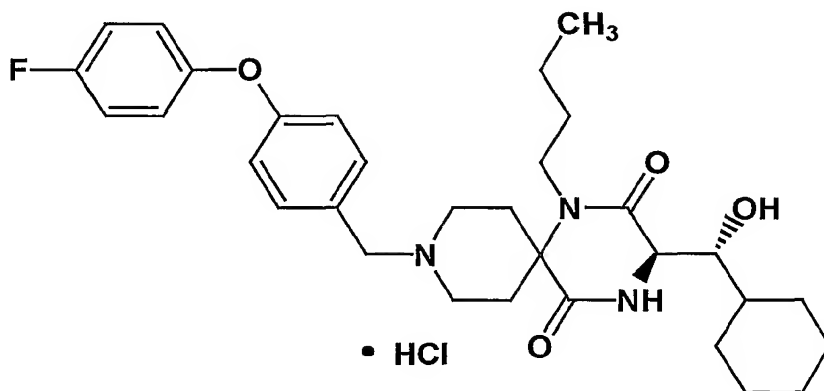
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.54-1.88 (m, 6H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

5

#### 実施例 47 (7)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-フルオロフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン

10    ン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.04 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.56-1.88 (m, 6H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

15

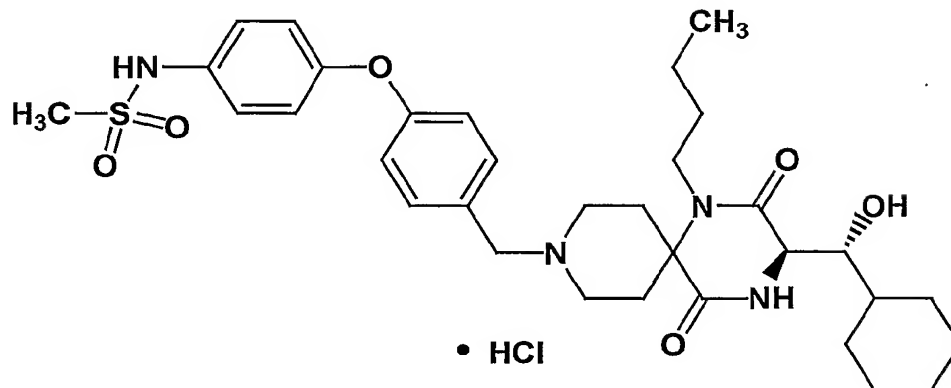
#### 実施例 47 (8)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルア

20



ミノフェニルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

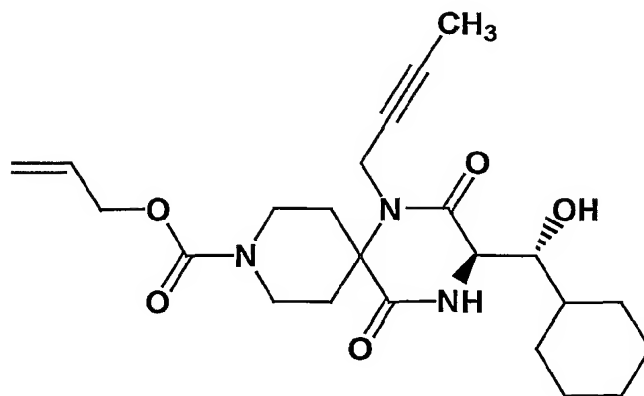


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.54-1.88 (m, 6H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.14 (m, 6H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H)。

#### 10 実施例 48

(3R\*) -1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R\*) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-アリルオキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン、2-ブチニルアミン、(2R\*, 3R\*)-N-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を用いて、参考例 3→参考例 6→実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性

5 値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

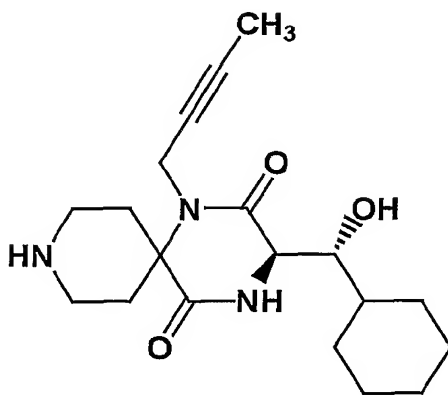
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.04-5.91 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 2H), 4.27 (dq, J= 17.5, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.89 (dq, J= 17.5, 2.5 Hz, 1H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.38 (dd, J= 9.0, 2.5 Hz, 1H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.07-1.70 (m, 11H), 1.33-1.14 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

10

#### 実施例 4 9

(3R\*)-1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

15



実施例 4 8 で製造した化合物を用いて、参考例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 6 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.28 (dq, J= 17.5, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.03 (dq,

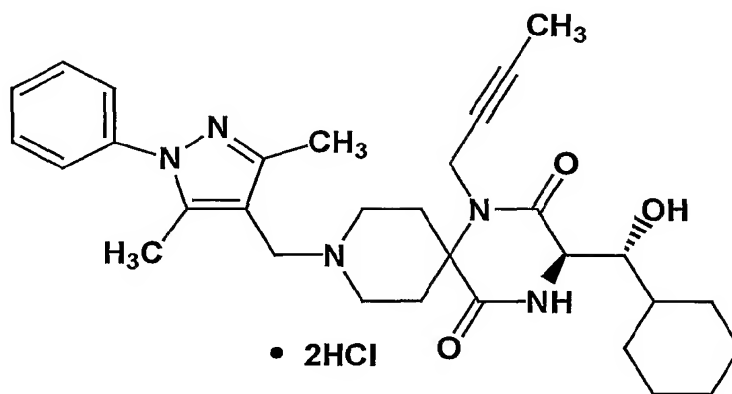
J= 17.5, 2.5 Hz, 1H), 3.48-3.29 (m, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.26-1.73 (m, 14H), 1.32-1.18 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 2H)。

#### 実施例 50 (1) ~ 50 (6)

- 5 実施例 49 で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 10 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 50 (1)

- (3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3,5-ジメチルー  
10 1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ  
[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

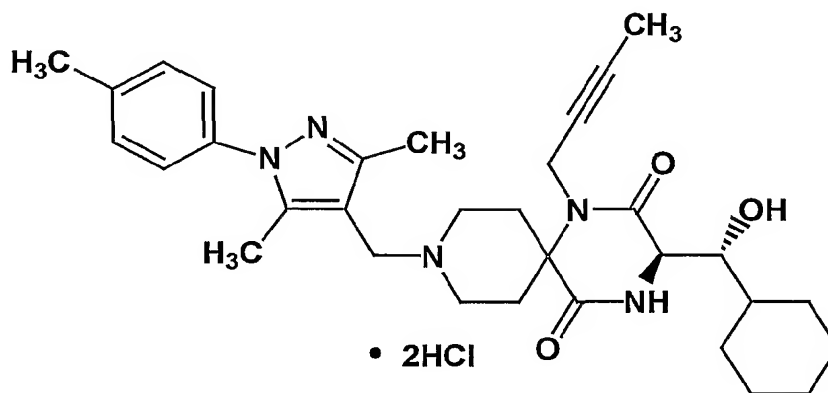


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.50 (m, 5H), 4.42-4.33 (m, 3H), 4.21 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 7H), 1.39-1.11 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

#### 20 実施例 50 (2)

(3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3,5-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム:メタノール=10:1);

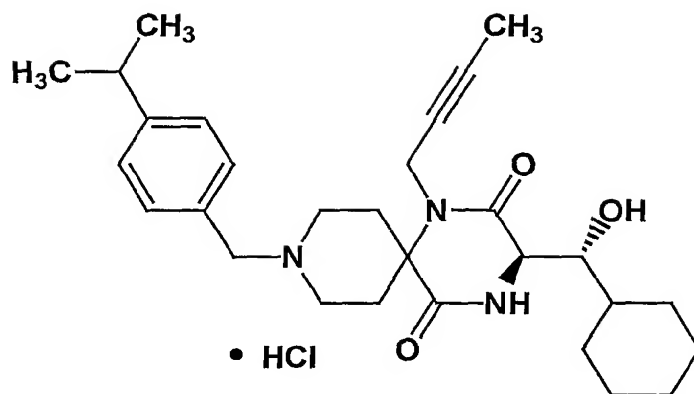
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.40 (s, 4H), 4.45-4.30 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 2.28-1.88 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.12-0.82 (m, 2H).

10

### 実施例50(3)

(3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-イソプロピルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

15

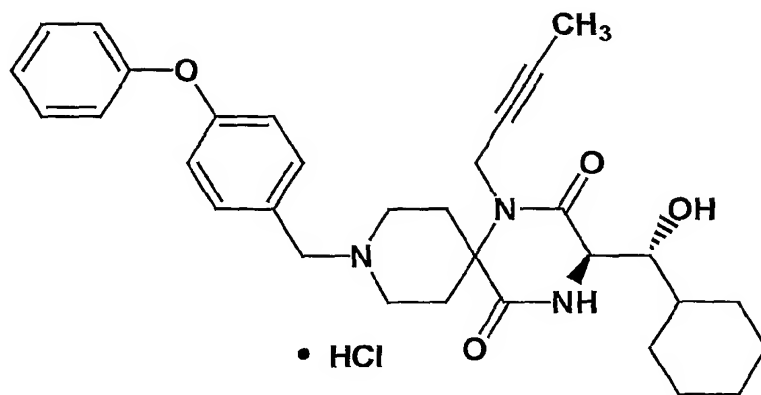


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.38-4.28 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.28 (m, 1H),  
 5 2.92 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.50-1.86 (m, 5H), 1.80-1.62 (m, 7H), 1.36-1.04 (m, 3H),  
 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

#### 実施例 50 (4)

(3R\*)-1-(2-(4-(2-methylphenyl)methyl)piperidin-2-yl)-2,5-dioxo-3-(1R\*)-1-hydroxy-1-cyclohexylmethyl-9-(4-phenyloxyphenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylidene-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylidene hydrochloride  
 10 1-hydroxy-1-cyclohexylmethyl-9-(4-phenyloxyphenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylidene-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-11-ylidene hydrochloride



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

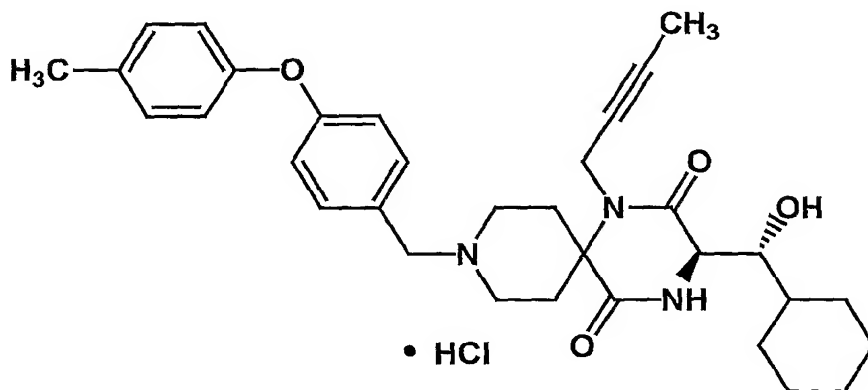
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 4H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.52-1.86 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.38-1.10 (m, 3H), 1.02-0.82 (m, 2H)。

5

#### 実施例 50 (5)

(3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]

10 ウンデカン・塩酸塩



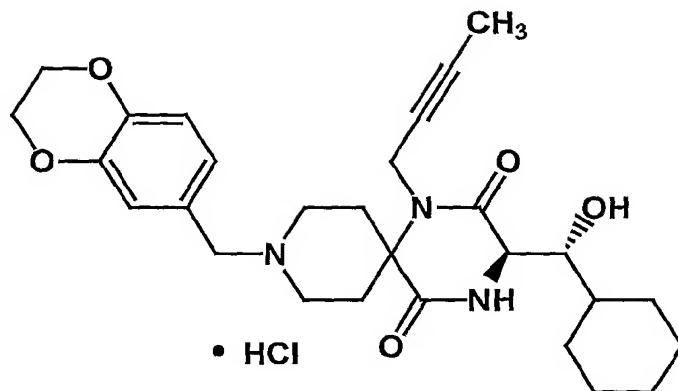
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.40-4.28 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H),  
 15 3.74 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.54-1.86 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 1.80-1.62 (m, 7H), 1.38-1.10 (m, 3H), 1.02-0.82 (m, 2H)。

#### 実施例 50 (6)

(3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1,4-ベンゾジオ

キサン-6-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

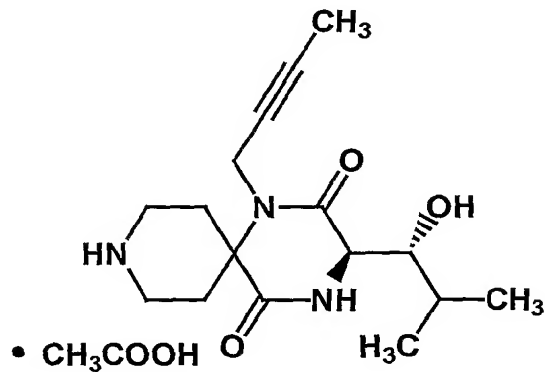


TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.04 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.68-1.88 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.02-0.80 (m, 2H)。

#### 実施例 5 1

- 10 (3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・酢酸塩



(2R\*, 3R\*)-N-(tert-butyl oxycarbonyl)-2-amino-

3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の代わりに、(2R\*, 3R\*)-N-(t-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸を用いて、実施例48→実施例49と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 6 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.36 (dq, J = 17.0, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 3.5, 13.0 Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.75 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 6H)。

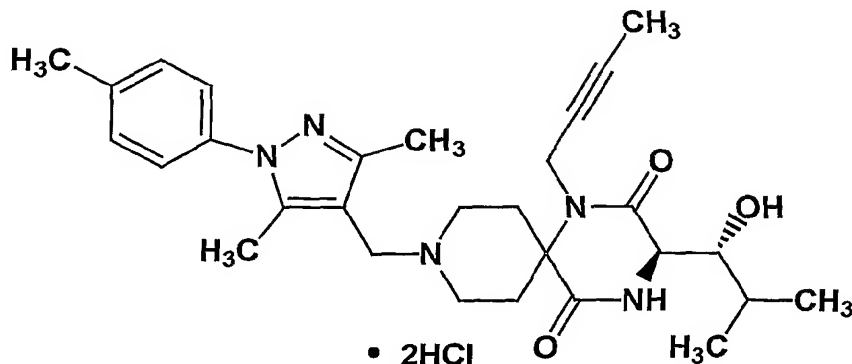
10

#### 実施例52 (1) ~ 52 (5)

実施例51で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例10と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 15 実施例52 (1)

(3R\*)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R\*)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(3,5-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



20

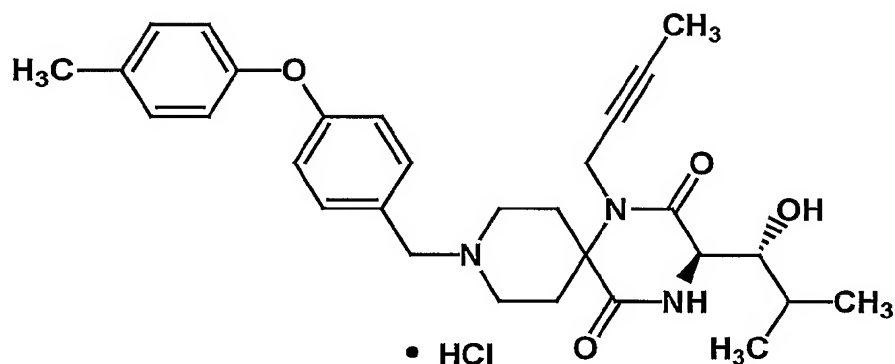


T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.38 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
4.20 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.22 (dd,  
J= 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.54-2.20 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36  
5 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.75 (t, J= 2.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.6  
Hz, 3H)。

### 実施例 5 2 (2)

(3 R\*) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - ((1 R\*) -  
10 1-ヒドロキシ - 2-メチルプロピル) - 9 - (4 - (4-メチルフェニル  
オキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
カン・塩酸塩



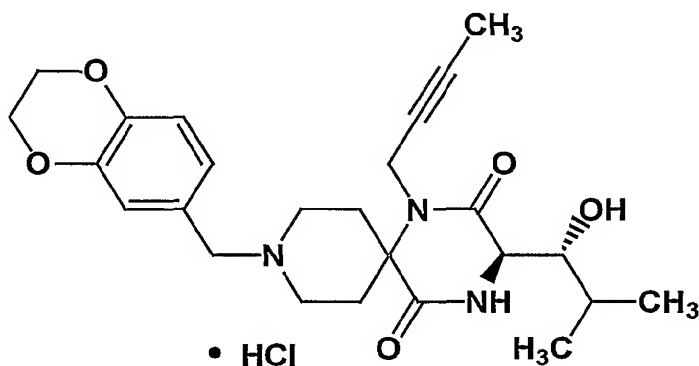
T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J= 9.0  
Hz, 2H), 6.93 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (d, J= 2.1 Hz, 1H),  
4.08-3.82 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.20 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H),  
2.72-2.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (t, J= 2.1 Hz,  
3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

実施例 5 2 (3)

(3 R\*) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1-ヒドロキシ - 2-メチルプロピル) - 9 - (1, 4-ベンゾジオキサン - 6-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・

## 5 塩酸塩

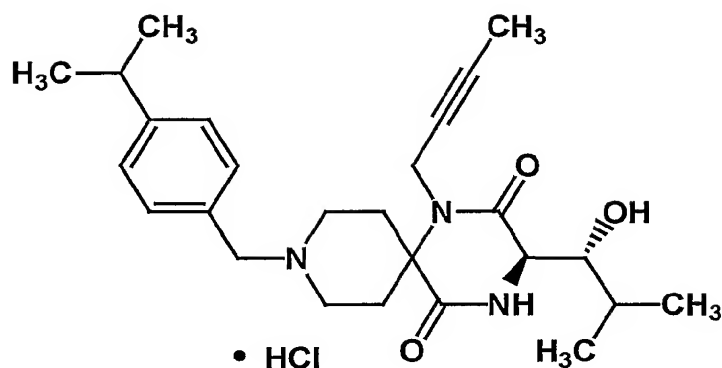


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.06-6.92 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02-3.84 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 5 2 (4)

(3 R\*) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - ((1 R\*) - 1-ヒドロキシ - 2-メチルプロピル) - 9 - (4-イソプロピルフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

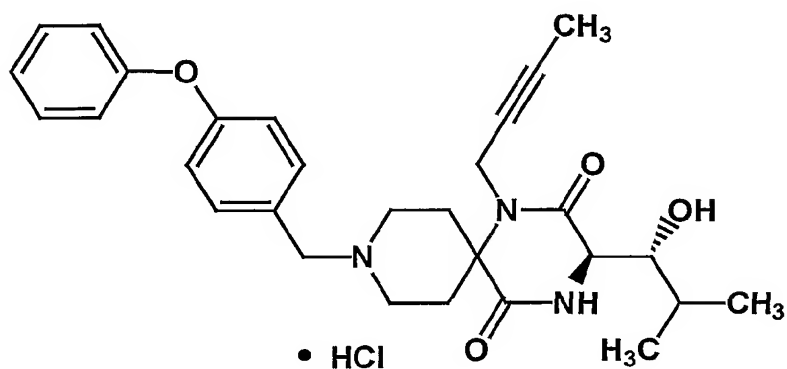


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08-3.84 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.36-2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 2 (5)

- 10 (3R\*) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - ((1R\*) - 1-ヒドロキシ - 2-メチルプロピル) - 9 - (4-フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

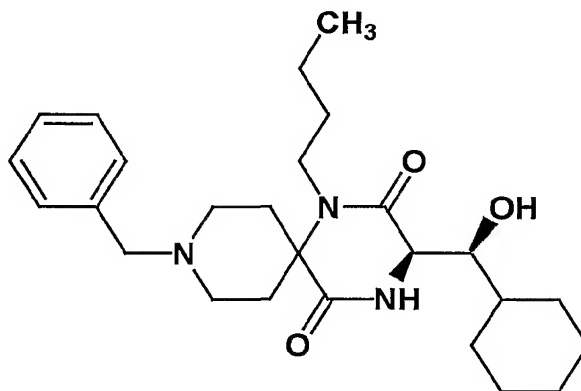
- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.2

Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.19 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.08-3.84 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.21 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.72-2.42 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (t, J= 2.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

5

### 実施例 5 3

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



10

参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N-ベンジル-4-ピペリドン、n-ブチルアミン、(2R\*, 3S\*)-N-(t-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を用いて、参考例 3→参考例 6→実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15

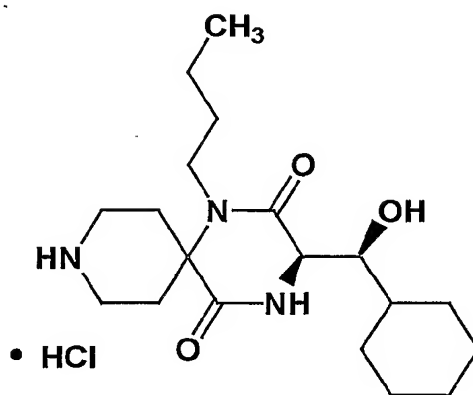
TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.04 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.60-1.10 (m, 9H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H)。

20

実施例 5 4

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



5

実施例 5 3 で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.08 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70-3.12 (m, 7H),

10 2.50-2.02 (m, 5H), 1.85-1.66 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 7H), 1.10-0.85 (m, 2H), 0.97 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

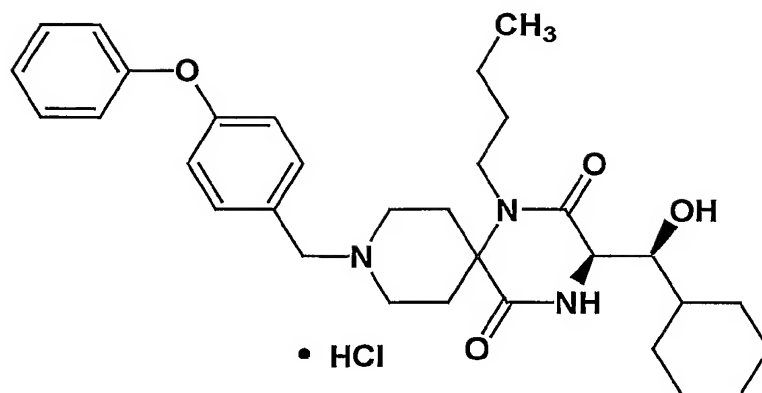
実施例 5 5 (1) ~ 5 5 (3)

15 実施例 5 4 で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 10 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 5 5 (1)

(3R\*)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

20

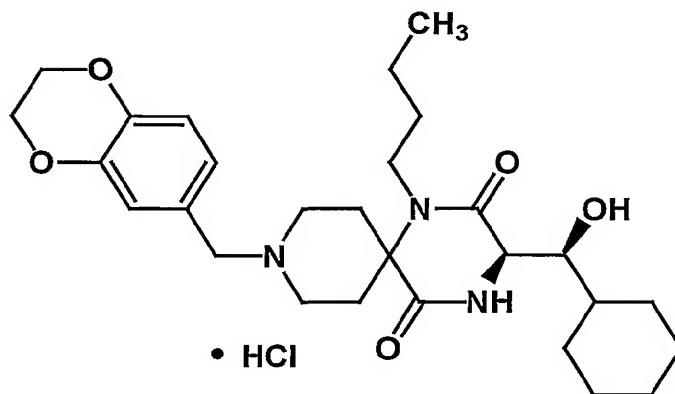


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 4.30 (brs, 2H), 4.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.74-3.36 (m, 5H), 3.16 (m, 1H), 2.55-2.33 (m, 2H), 2.32-2.09 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.53-1.12 (m, 7H), 1.04-0.86 (m, 5H).

#### 実施例 55 (2)

(3R\*)-1-(4-(1,3-ベンゾジオキシメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-3-((1S\*)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1,4-ベンゾジオキサ-6-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

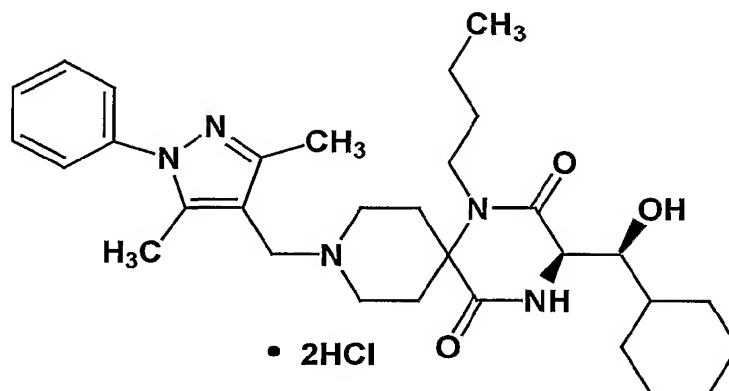
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.70-3.34 (m, 5H), 3.16 (m, 1H), 2.53-2.32 (m, 2H), 2.31-2.08 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.12 (m, 7H), 1.04-0.85 (m, 5H)。

5

### 実施例 5 5 (3)

(3 R\*) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 S\*) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

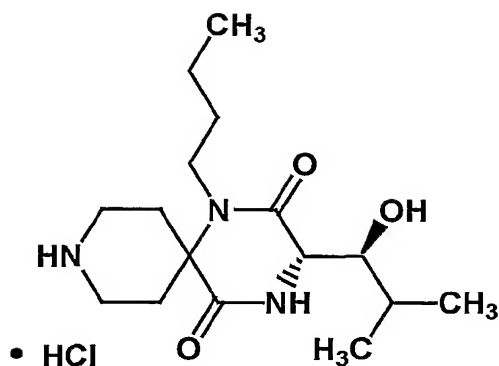
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.44 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.54-1.12 (m, 7H), 1.05-0.86 (m, 5H)。

15

### 実施例 5 6

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ

20 カン・塩酸塩



(2R\*, 3R\*)-N-(4-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸の代わりに、(2S, 3S)-N-(4-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸を用いて、実施例42→実施例43と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.08 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.96 (dt, J= 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (dt, J= 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.25-1.98 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 3H), 1.07-0.94 (m, 9H) ;

比旋光度 : [α]<sub>D</sub> -13.8 (c 1.00、メタノール) 。

#### 実施例57(1)～57(4)

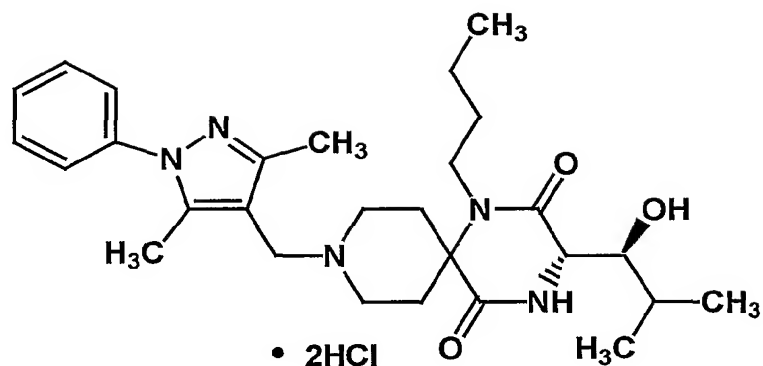
15 実施例56で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例10と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例57(1)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ



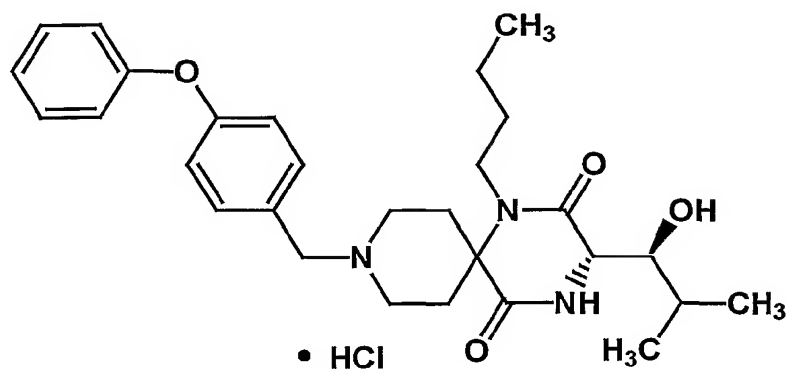
ン・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61-7.43 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

5 4.12-3.99 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.30 (m, 9H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.54-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

## 10 実施例 57 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

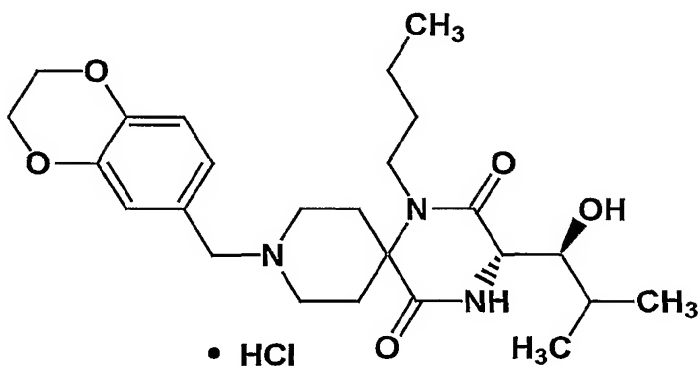


T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.53-2.37 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 57 (3)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

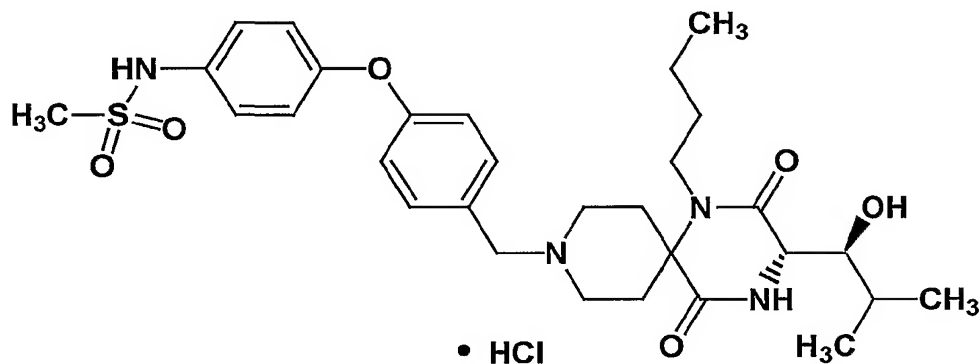


T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.28-3.08 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。
- 20

実施例 5 7 (4)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



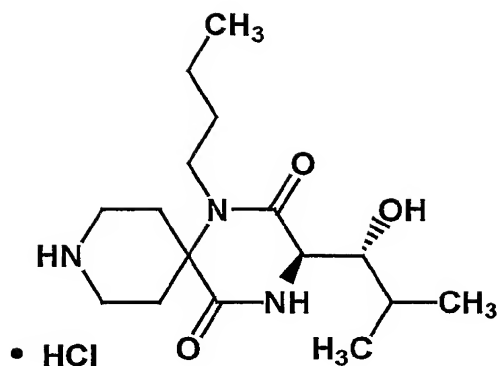
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

15

実施例 5 8

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



(2R\*, 3R\*)-N-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸の代わりに、(2R, 3R)-N-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸を用いて、実施例42→実施例43と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.08 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.96 (dt, J= 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (dt, J= 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.25-1.98 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 3H), 1.07-0.94 (m, 9H) ;

比旋光度: [α]<sub>D</sub> +13.9 (c 1.00、メタノール)。

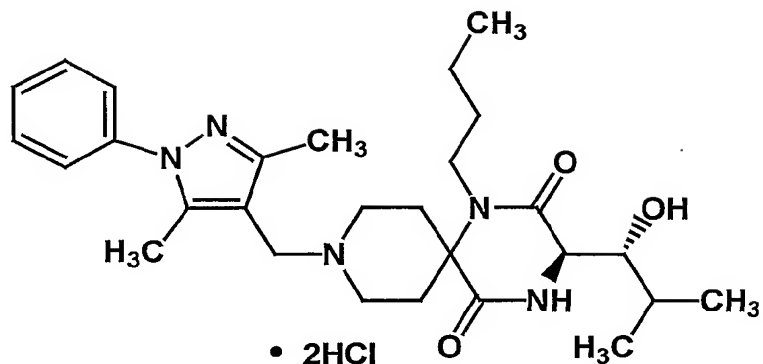
#### 実施例59(1)～59(4)

15 実施例58で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例10と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例59(1)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ

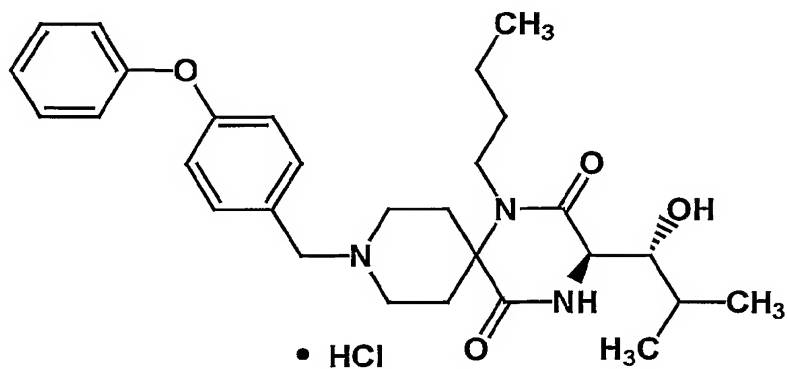
ン・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61-7.43 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

5 4.12-3.99 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.30 (m, 9H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.54-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

## 10 実施例 59 (2)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

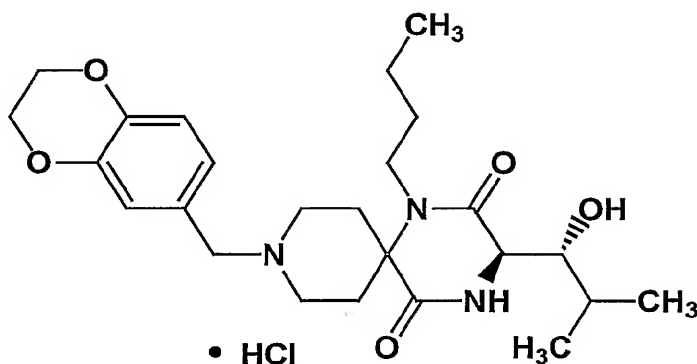


TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.53-2.37 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 59 (3)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

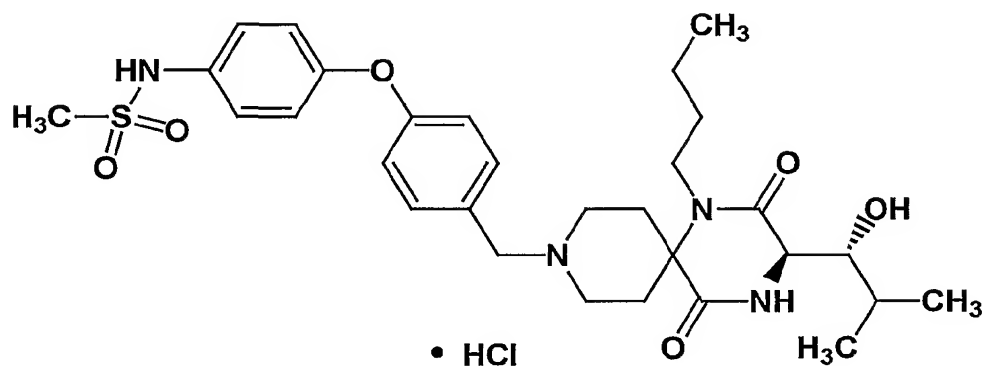


TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.28-3.08 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。
- 20

実施例 59 (4)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



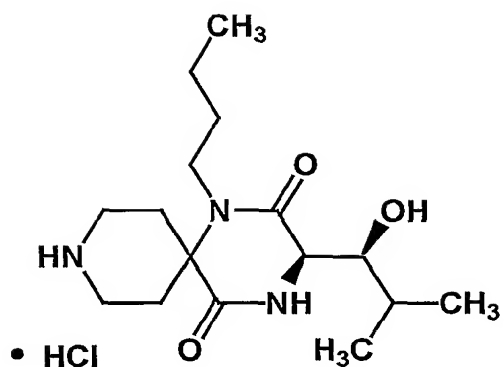
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

15

実施例 60

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



(2R\*, 3S\*)-N-(tert-butylloxycarbonyl)-2-amino-3-hydroxy-3-(cyclohexyl)propanoic acidの代わりに、(2R, 3S)-N-(tert-butylloxycarbonyl)-2-amino-3-hydroxy-4-methylpentanoic acidを用いて、実施例53→実施例54と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.08 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.02 (dt, J= 12.6, 3.9 Hz, 1H),  
 3.70-3.00 (m, 6H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 3H), 1.02 (d,  
 10 J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H) ;  
 比旋光度: [α]<sub>D</sub> +21.2 (c 1.00、メタノール)。

#### 実施例61(1)～61(3)

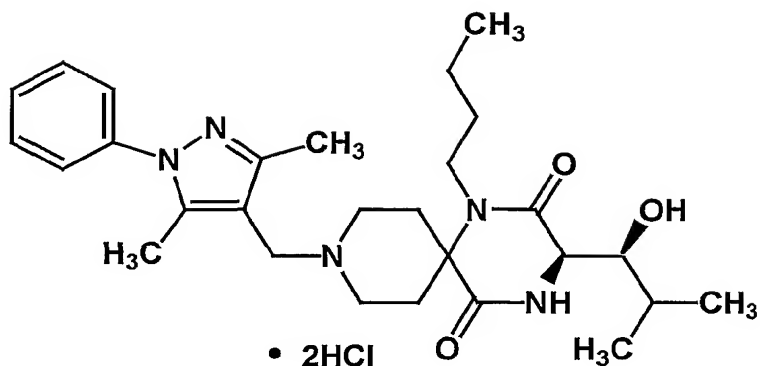
実施例60で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施  
 15 例10と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例61(1)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

20



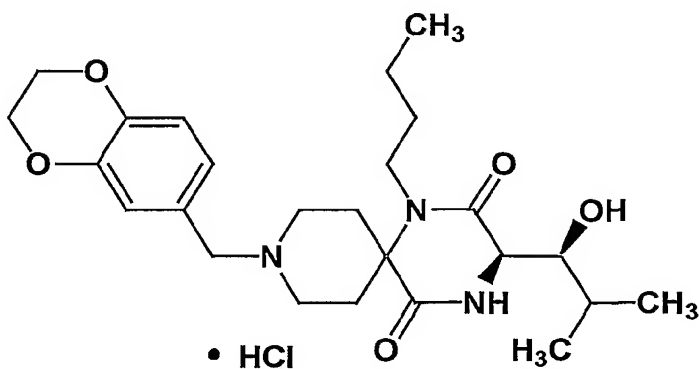


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.64-7.46 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 4.10 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.80-3.53 (m, 4H), 3.51 (dd, J= 10.2, 1.5 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H),  
 5 2.70-2.30 (m, 9H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.53-1.30 (m, 3H), 1.02 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 1 (2)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



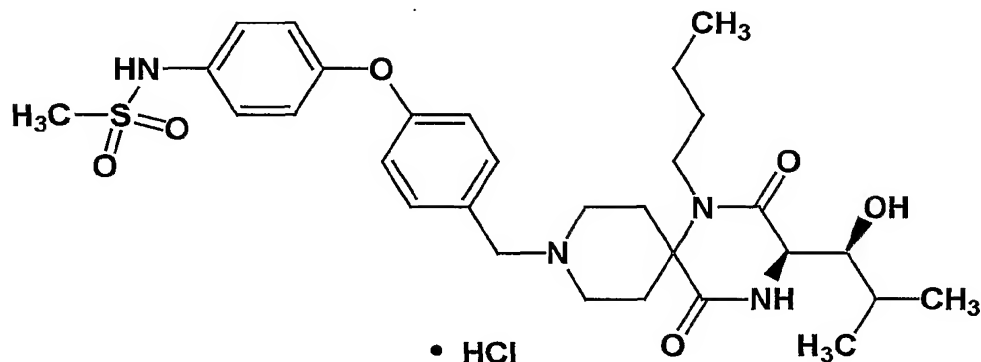
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H),  
 15

3.72-3.35 (m, 4H), 3.49 (dd, J= 10.2, 1.5 Hz, 1H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.52-1.25 (m, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

## 5 実施例 6 1 (3)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

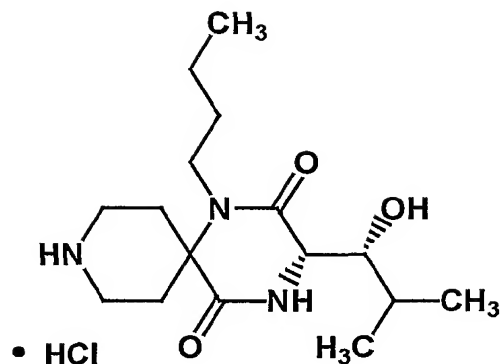
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13-4.00 (m, 1H), 4.09 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 3H), 3.49 (dd, J= 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

15

## 実施例 6 2

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 2-メチルプロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



(2R\*, 3S\*) - N - (tert-butylloxycarbonyl) - 2-amino-3-hydroxy-4-methylpentanoic acidの代わりに、(2S, 3R) - N - (tert-butylloxycarbonyl) - 2-amino-3-hydroxy-4-methylpentanoic acidを用いて、実施例 53 → 実施例 54 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.08 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.02 (dt, J= 12.6, 3.9 Hz, 1H), 3.70-3.00 (m, 6H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 3H), 1.02 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H) ;

比旋光度 : [α]<sub>D</sub> -23.4 (c 1.00、メタノール) 。

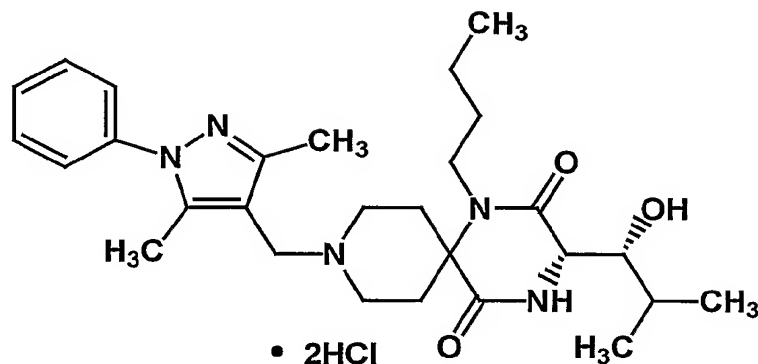
#### 15 実施例 63 (1) ~ 63 (3)

実施例 62 で製造した化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 10 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 63 (1)

20 (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキ

シー 2-メチルプロピル) - 9 - (3, 5-ジメチルー 1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

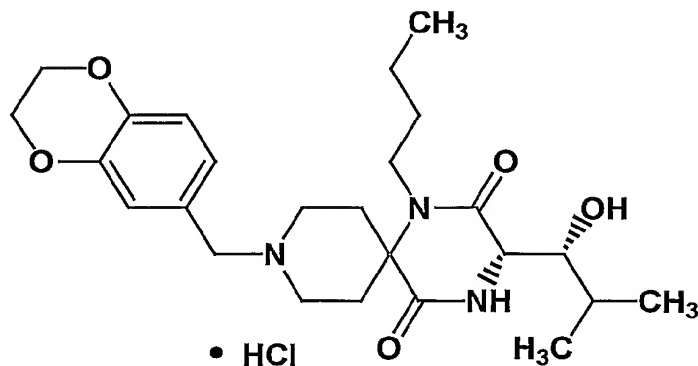


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.64-7.46 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 4.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.80-3.53 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.70-2.30 (m, 9H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.53-1.30 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

### 実施例 63 (2)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 9-(1, 4-ベンゾジオキサシ-6-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



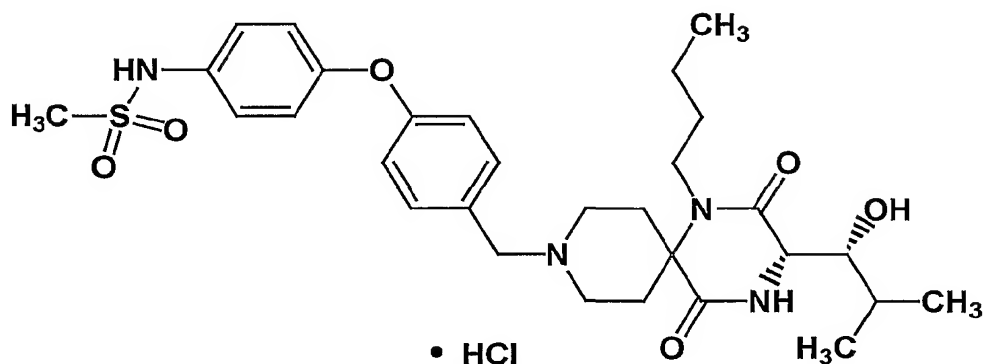
15

T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.06 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.72-3.35 (m, 4H), 3.49 (dd, J= 10.2, 1.5 Hz, 1H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.52-1.25 (m, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 6 3 (3)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

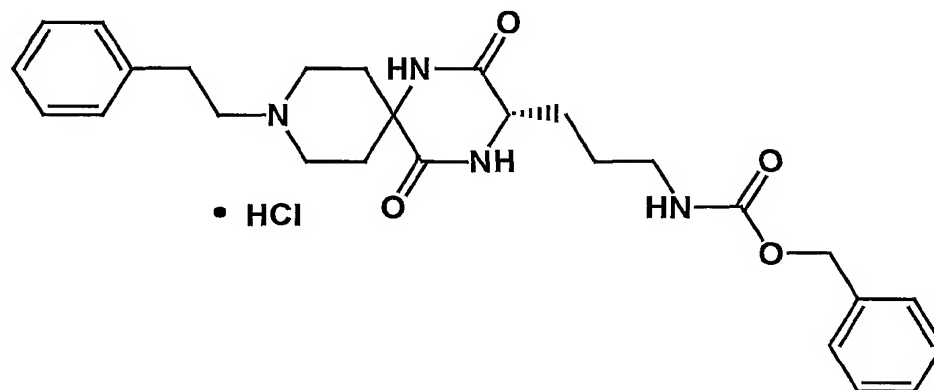


T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13-4.00 (m, 1H), 4.09 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 3H), 3.49 (dd, J= 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

実施例 6 4

(3S) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ  
 プロピル) - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩



参考例 2 で合成した樹脂 (3)、N - (2 - フェニルエチル) - 4 - ピペ  
 リドン、2, 4, 6 - トリメトキシベンジルアミンおよび N<sup>α</sup> - (t - ブチル  
 オキシカルボニル) - N<sup>δ</sup> - (ベンジルオキシカルボニル) - L - オルニチン  
 10 を用いて、参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性  
 値を有する本発明化合物を得た。

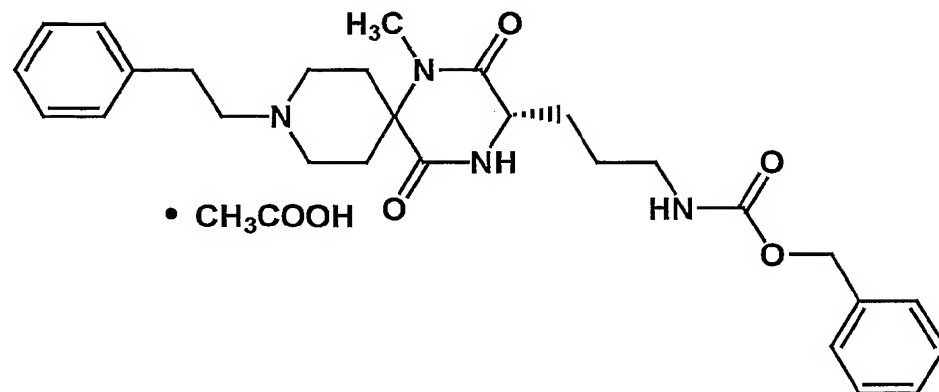
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.80-10.00 (m, 1H), 8.65-8.45 (m, 1H), 8.33 (s, 1H),  
 7.50-7.20 (m, 10H), 5.01 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.70-3.45 (m, 3H), 3.45-3.20 (m, 3H),  
 15 3.15-2.90 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.87-1.60 (m, 3H), 1.60-  
 1.35 (m, 2H)。

実施例 6 5

(3S) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (3 - ベンジルオキシカル  
 20 ボニルアミノプロピル) - 9 - (2 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリ

アザスピロ [5. 5] ウンデカン・酢酸塩



参考例 2 で合成した樹脂 (3)、N-(2-フェニルエチル)-4-ピペ  
リドン、メチルアミンおよびN<sup>α</sup>-(t-ブチルオキシカルボニル)-N<sup>δ</sup>-  
5 (ベンジルオキシカルボニル)-L-オルニチンを用いて、実施例 19 と同  
様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

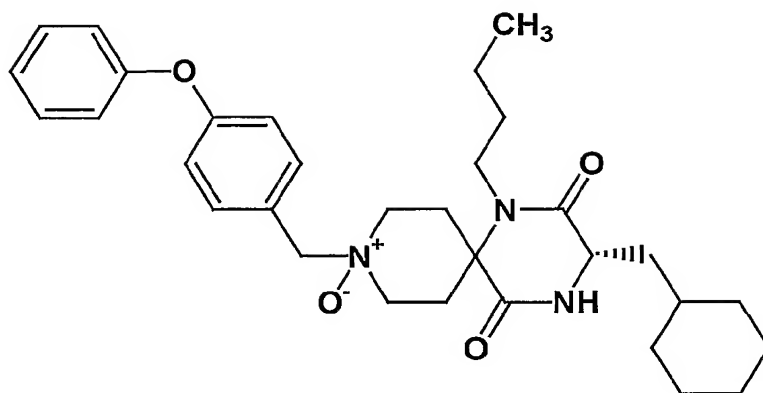
MS (ESI, Pos., 40 V) : 493 (M+H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : F ;

10 HPLC 保持時間 : 3.36 分。

#### 実施例 66

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9  
- (4-フェニルオキシフェニルメチル)-9-オキシド-1,4,9-ト  
15 リアザスピロ [5. 5] ウンデカン



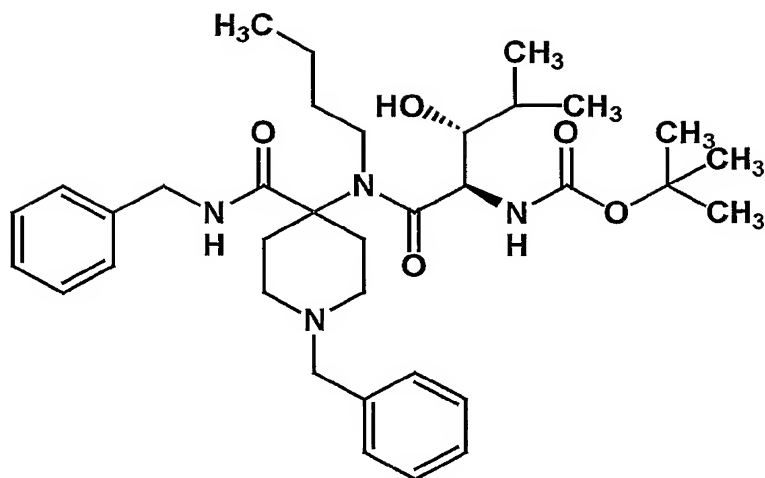
実施例 40 (90) で製造した化合物 (104 mg) のアセトン (4 ml) 溶液に、水 (1 ml)、炭酸水素ナトリウム (210 mg)、オキシソン (商品名、615 mg) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1、20：1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (73 mg) を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.49 (dt, J= 8.7, 2.1 Hz, 2H), 7.36 (ddt, J= 8.7, 7.2, 2.1 Hz, 2H), 7.14 (tt, J= 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (dq, J= 8.7, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (dt, J= 8.7, 2.1 Hz, 2H), 5.82 (brs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07-3.85 (m, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.19-2.97 (m, 4H), 2.02-1.49 (m, 11H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.08-0.90 (m, 2H), 0.90 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。  
 15 3H)。

### 参考例 13

- (2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-ヒドロキシ - 4-メチル-N-ブチル-N- [4-ベンジルアミノカルボニル-1-ベン  
 20 ジルピペリジン-4-イル] ペンタンアミド





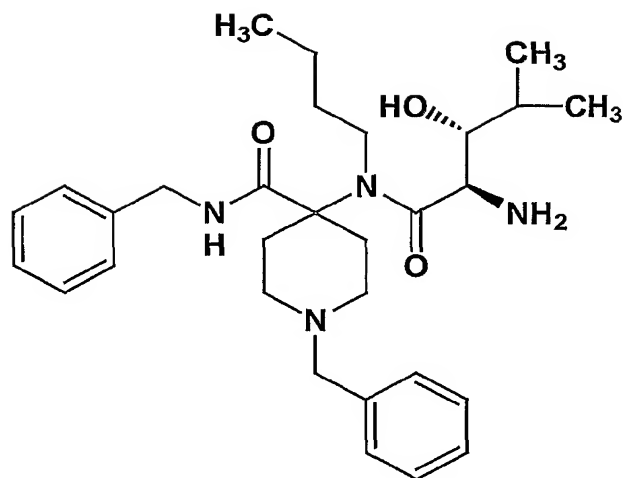
(2R, 3R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸 (10.5 g) のメタノール (340 ml) 溶液に、n-ブチルアミン (4.2 ml)、N-ベンジル-4-ピペリドン (7.9 ml)、ベンジルイソニトリル (5.2 ml) を加えた。反応混合物を 55℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 1 → 75 : 1 → 50 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (19.8 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.38-7.15 (m, 10H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.70-3.30 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.79-2.30 (m, 6H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.50-1.28 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 15 参考例 14

(2R, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - N-ブチル - N- [4-ベンジルアミノカルボニル - 1-ベンジルピペリジン - 4-イル] ペンタンアミド

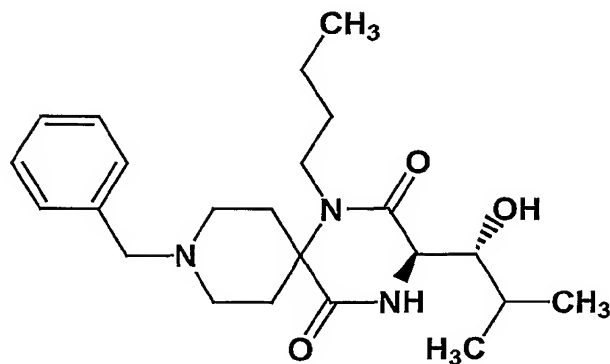


参考例 13 で製造した化合物 (19.8 g) のジクロロメタン (65 ml) 溶液に、氷冷下で、トリフルオロ酢酸 (50 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に、ジクロロメタンを加え、炭酸ナトリウム水溶液で中和し、抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた残渣をさらに精製することなしに、次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)。

#### 10 実施例 67

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - ベンジル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン



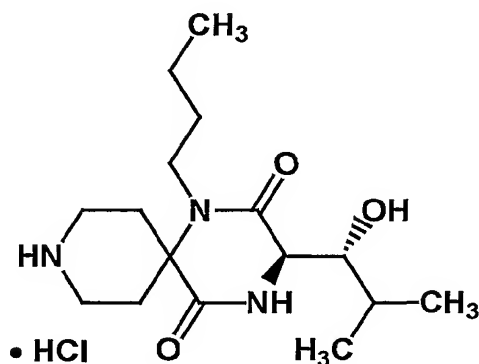
参考例 1 4 で製造した化合物のトルエン (200 ml) 溶液に、酢酸 (15 ml) を加えた。反応混合物を 80℃ で、45 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で中和し、抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 25 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (12.9 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.36-7.22 (m, 5H), 4.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 3H), 2.25-1.94 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.53-1.27 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 参考例 1 5

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



実施例 6 7 で製造した化合物 (12.67 g) のメタノール (160 ml) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、20%水酸化パラジウム炭素 (1.3 g) を加えた。

反応混合物を水素ガス雰囲気下、室温で、12時間撹拌した。反応混合物をセライト（商品名）を用いて、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：ヘキサン＝3：1→クロロホルム：メタノール＝100：1→50：1→30：1→20：1→10：1）によって精製した。得られた化合物に4N塩化水素酢酸エチル溶液（10ml）を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（8.6g）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.16（クロロホルム：メタノール：酢酸＝20：4：1）；  
 NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 4.15 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.21 (dd, J=9.6, 2.1Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 3H), 1.02-0.92 (m, 9H)；

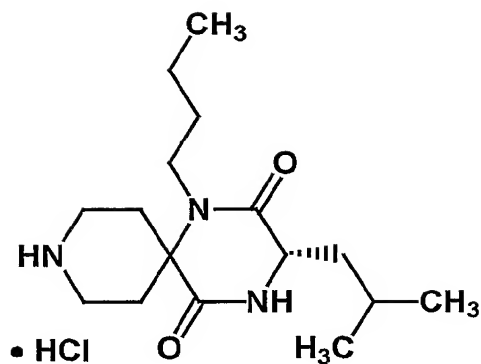
比旋光度：[α]<sub>D</sub> +13.9（c 1.00、メタノール、28℃）。

#### 15 参考例 15 (1) ～ 15 (9)

（2R, 3R）-2-（*t*-ブトキシカルボニルアミノ）-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸の代わりに、相当するアミノ酸誘導体を、*n*-ブチルアミンの代わりに、相当するアミン誘導体を用いて、参考例13→参考例14→実施例67→参考例15と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

#### 参考例 15 (1)

（3S）-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-（2-メチルプロピル）-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



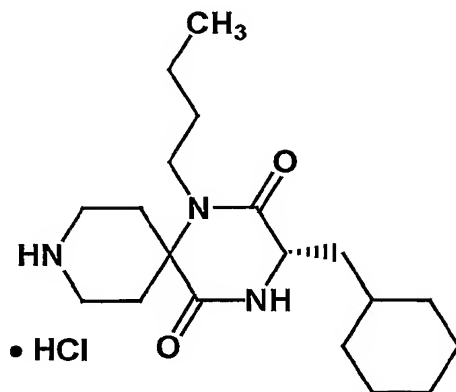
TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.02 (dd, J= 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.39 (m, 4H),  
2.34-2.09 (m, 4H), 1.88-1.50 (m, 5H), 1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d,  
5 J= 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.5 Hz, 3H) ;

比旋光度 : [α]<sub>D</sub> -38.8 (c 1.04、メタノール、23°C) 。

#### 参考例 15 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 1,  
10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



TLC : Rf 0.08 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

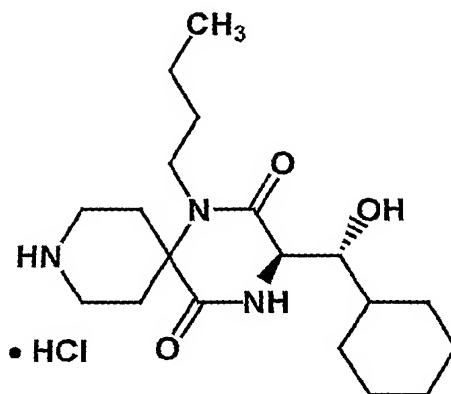
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.46-3.34 (m,  
4H), 2.40-2.04 (m, 4H), 1.83-1.46 (m, 10H), 1.39 (sextet, J= 7.5 Hz, 2H),

1.05-0.86 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) ;

比旋光度 :  $[\alpha]_D -37.5$  (c 1.04、メタノール、 $18^\circ\text{C}$ ) 。

参考例 15 (3)

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



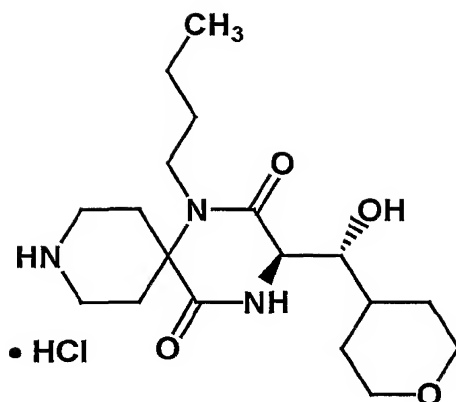
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

- 10 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  4.16 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.46-1.93 (m, 6H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.48-1.15 (m, 6H), 1.02-0.87 (m, 5H) ;

比旋光度 :  $[\alpha]_D +1.22$  (c 1.04、メタノール、 $26^\circ\text{C}$ ) 。

- 15 参考例 15 (4)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



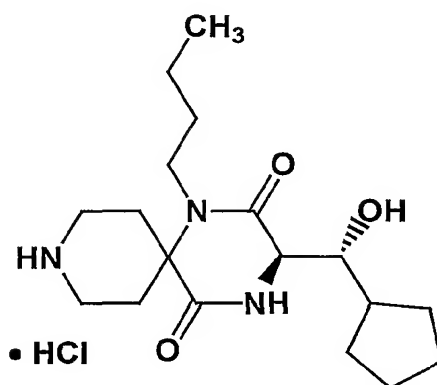
TLC : R<sub>f</sub> 0.05 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.59-3.32 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.47-2.19 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 5H), 1.47-1.17 (m, 5H), 0.70 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 参考例 15 (5)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ

10 カン・塩酸塩



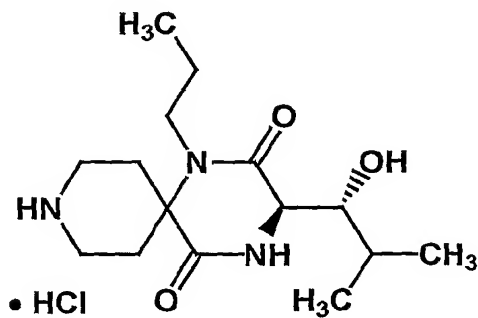
TLC : R<sub>f</sub> 0.04 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.46-2.19 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.92-1.83 (m,

2H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 5H), 0.97 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

参考例 15 (6)

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロ  
5 キシ - 2 - メチルプロピル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・塩酸塩

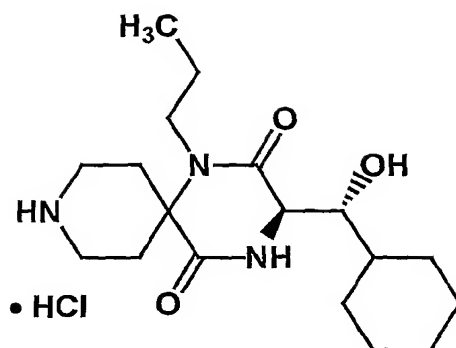


TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.56-3.25  
10 (m, 3H), 3.20 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.51-1.95 (m, 5H), 1.75 (m, 1H),  
1.49 (m, 1H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

参考例 15 (7)

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロ  
15 キシ - 1 - シクロヘキシル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・塩酸塩





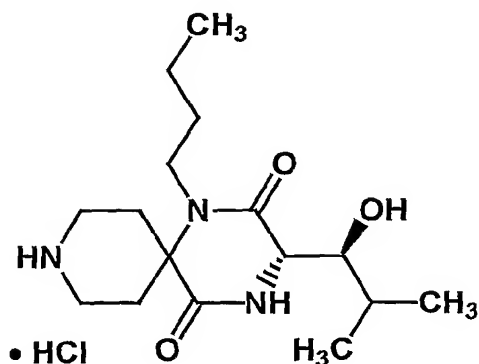
TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41-3.24 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H) ;

比旋光度 : [α]<sub>D</sub> -2.92 (c 1.06、メタノール、25°C) 。

#### 参考例 15 (8)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.52 (m,

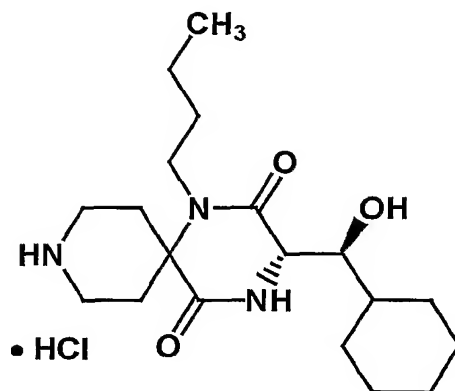
1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.21 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 3H), 1.02-0.92 (m, 9H) ;

比旋光度 :  $[\alpha]_D -13.8$  (c 1.00、メタノール、28°C) 。

5

#### 参考例 15 (9)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.55-1.13 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H) ;

15

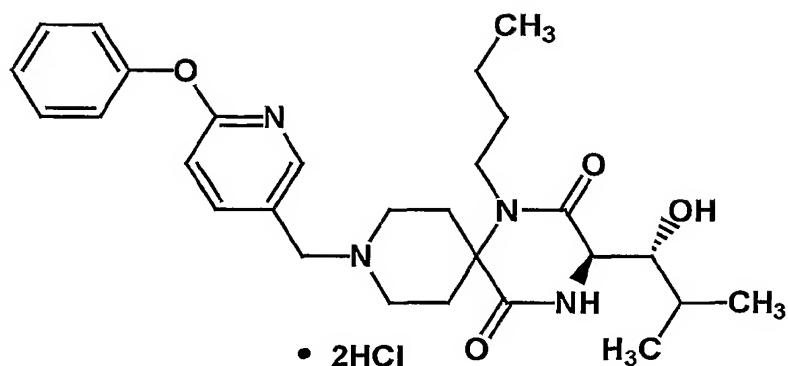
比旋光度 :  $[\alpha]_D -1.29$  (c 1.09、メタノール、26°C) 。

#### 実施例 68

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(6-フェニルオキシピリジン-3-イル)

20

メチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



参考例 15 で製造した化合物 (120 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、酢酸 (59  $\mu$ l) を加えた。反応混合物に水素化トリアセト  
 5 キシホウ素ナトリウム (146 mg) と 3-ホルミル-6-フェニルオキシ  
 ピリジン (89 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混  
 合物にメタノールを加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー (酢酸エチル→クロロホルム：メタノール=25：1) によ  
 って精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (118 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.40  
 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.7, 1H), 4.39 (s,  
 2H), 4.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.58-3.40 (m,  
 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.19 (dd, J=9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-2.05  
 15 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d, J=6.6 Hz,  
 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H) ;

比旋光度 :  $[\alpha]_D +10.8^\circ$  (c 1.05、メタノール、24°C) ;

HPLC 条件

使用したカラム : CHIRALCEL OJ-R、0.46×15cm、DAICEL、OJR0CD-JB026 ;

20 使用した流速 : 0.7 mL/min ;

使用した溶媒

A液：0.1Mリン酸二水素カリウム水溶液、B液：アセトニトリル（A：B＝76：24）；

使用したUV：225nm；

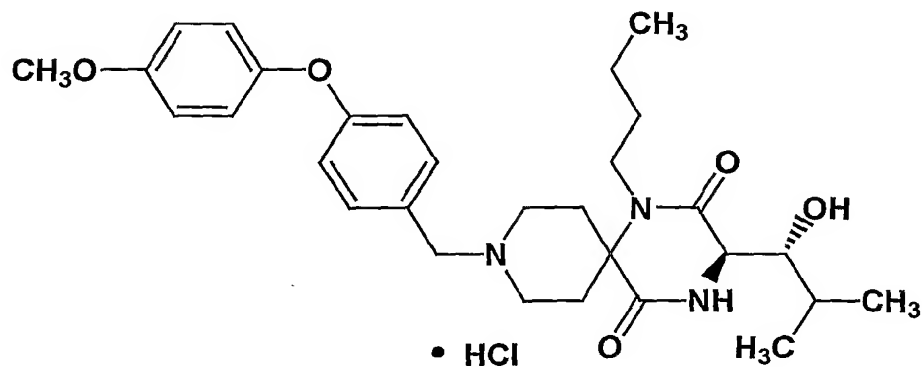
5 保持時間：11.53min。

### 実施例68（1）～68（59）

3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例68と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

### 実施例68（1）

（3R）-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-（（1R）-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-9-（4-（4-メトキシフェニルオキシ）フェニルメチル）-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



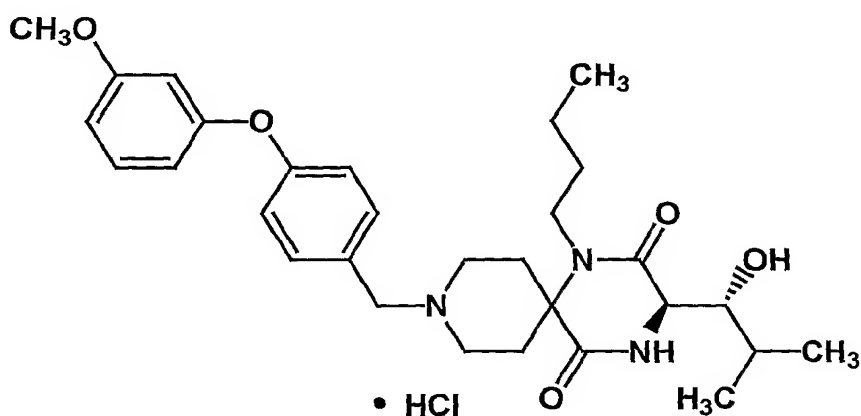
TLC：Rf 0.36（酢酸エチル：メタノール＝10：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 7.45（d, J= 8.7 Hz, 2H）, 7.00-6.96（m, 6H）, 4.27（s, 2H）, 4.14（d, J= 2.1 Hz, 1H）, 3.94-3.69（m, 2H）, 3.79（s, 3H）, 3.60-3.05（m, 5H）, 2.50-1.95（m,

5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)。

### 実施例 68 (2)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (3 - メトキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

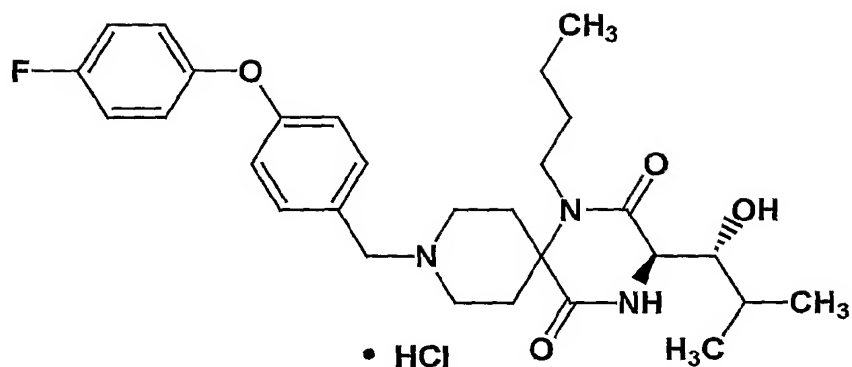


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d J = 2.1 Hz, 1H), 3.99-3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.55-1.95 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)。

### 15 実施例 68 (3)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

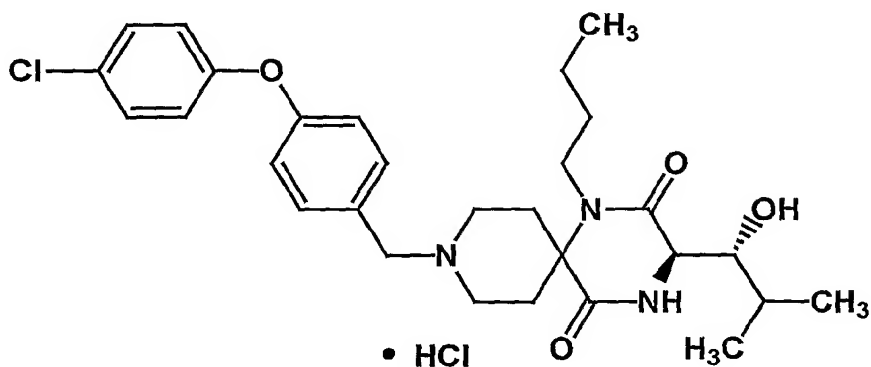


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97-3.71 (m, 2H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.55-1.95 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (4)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



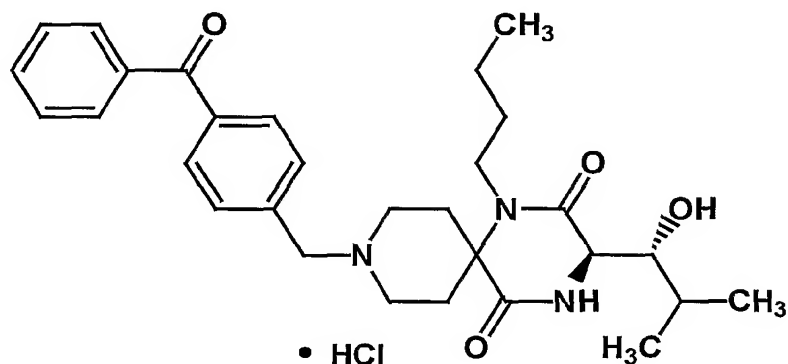
TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98-3.72 (m, 2H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.55-2.00 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-

0.93 (m, 9H)。

### 実施例 68 (5)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (フェニルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

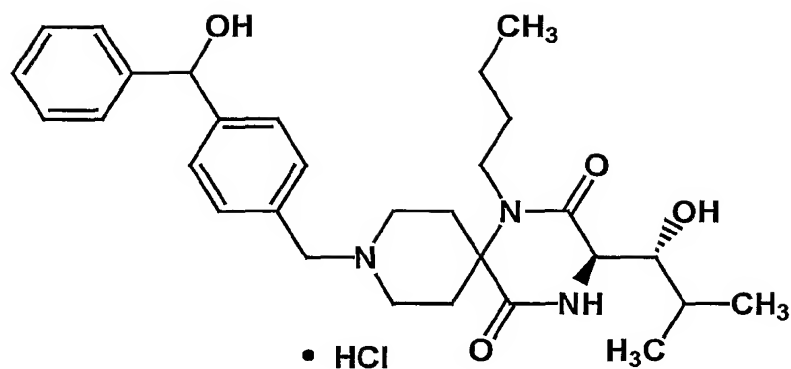


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.67 (m, 1H),  
 10 7.59-7.48 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H),  
 3.59-3.37 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H),  
 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.23 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H),  
 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 15 実施例 68 (6)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (1 - フェニル - 1 - ヒドロキシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

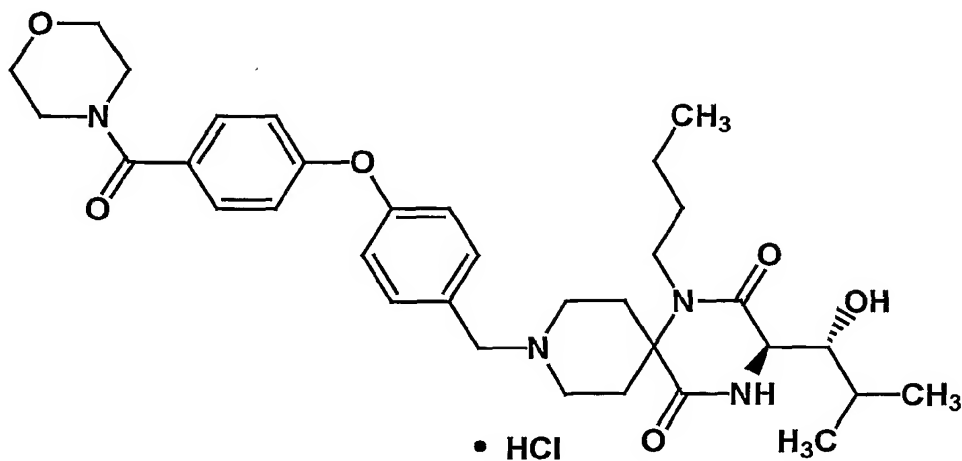


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62-7.40 (m, 4H), 7.40-7.18 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

#### 実施例 68 (7)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) フェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩



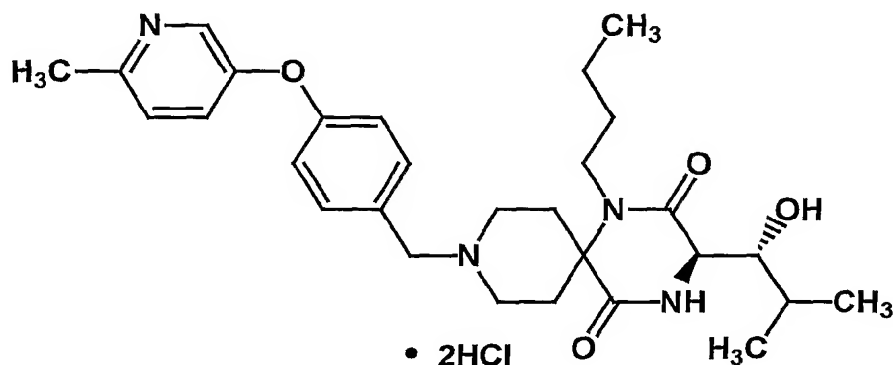


T L C : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85-3.35 (m, 12H), 3.23 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.3, 1.8 Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H),  
 5 2.32 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 68 (8)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



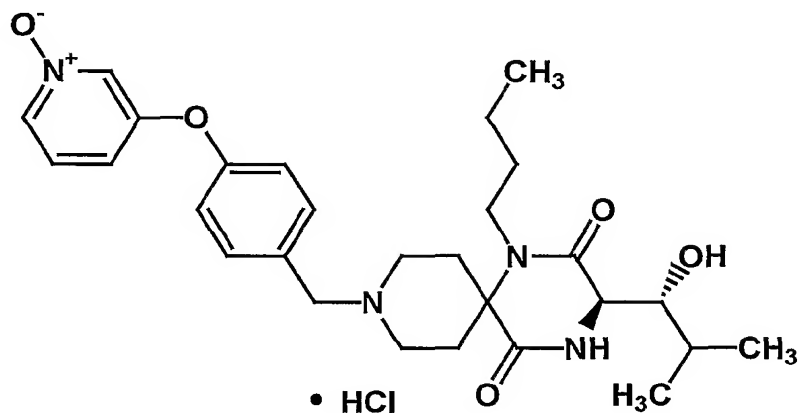
T L C : R f 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.58 (d, J= 2.7, 0.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J= 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

実施例 68 (9)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (ピリジン - 1 - オキシド - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン

## 5 デカン・塩酸塩

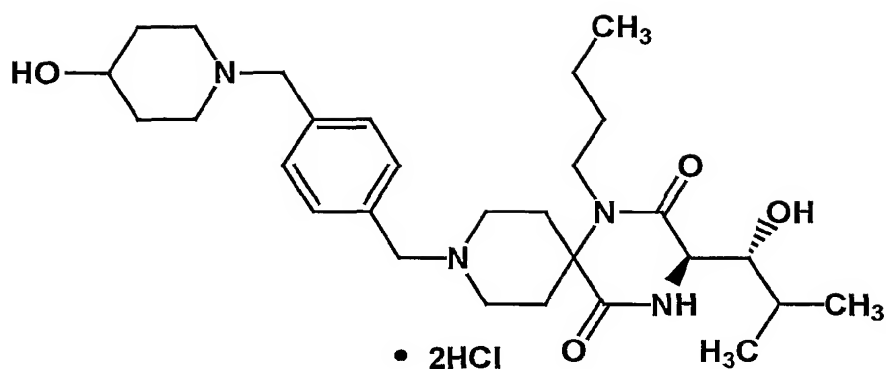


TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.56 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H),  
 10 3.78 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.64-2.26 (m, 3H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

実施例 68 (10)

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン  
 デカン・2 塩酸塩

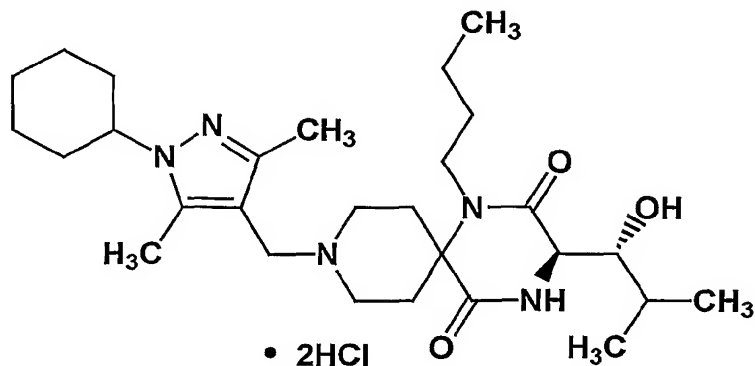


TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
 5 4.38 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14-3.94 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.68-2.36 (m, 3H), 2.20-1.58 (m, 8H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

#### 実施例 68 (11)

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキシルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



15 TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

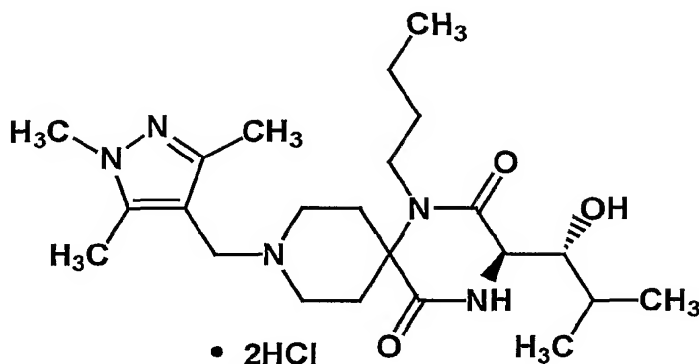
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.64-2.42 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18-1.22 (m, 16H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

5

### 実施例 6 8 ( 1 2 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチルピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩

10 酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18-1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H) 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

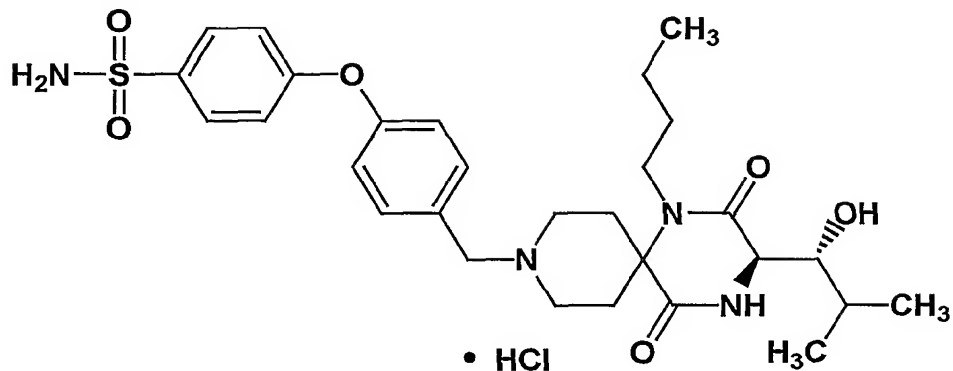
15

### 実施例 6 8 ( 1 3 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - アミノスルホニルフェニルオ

20

キシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン  
ン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

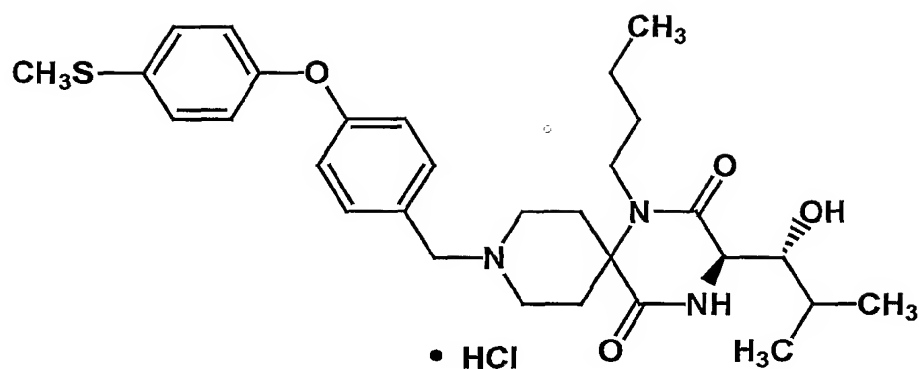
- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.56-1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.54-1.28 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 68 (14)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 9-(4-(4-メチルチオフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩

15 酸塩

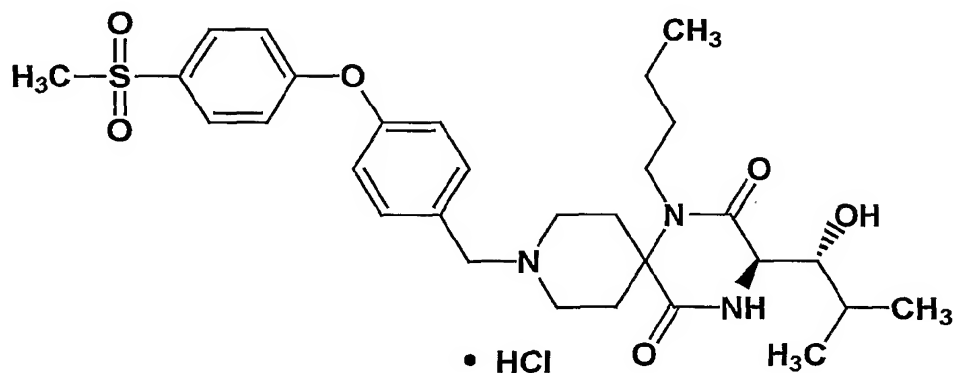


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H),  
 5 3.72 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.52-1.92 (m, 5H), 2.47 (s, 3H),  
 1.70 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (15)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルスルホニルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩



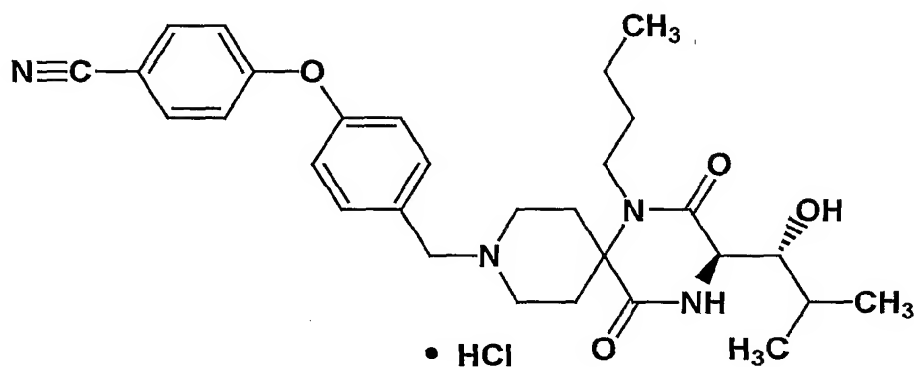
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m,

4H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.54- 1.94 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

# 5 実施例 68 (16)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - シアノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

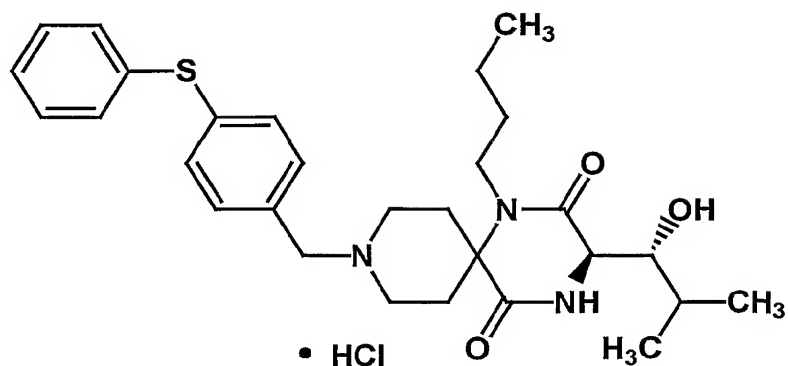


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.28- 3.14 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 9H)。

15

# 実施例 68 (17)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (フェニルチオ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

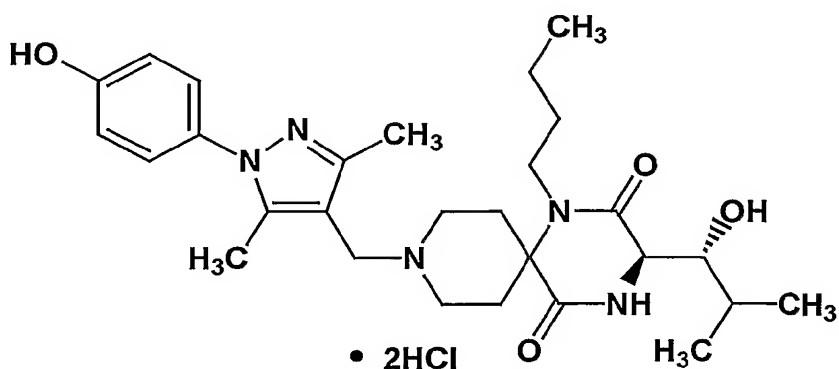


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50-7.34 (m, 7H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 3H), 3.24-3.08 (m, 2H),  
 5 2.50-2.18 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.10-0.88 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (18)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
 10 [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

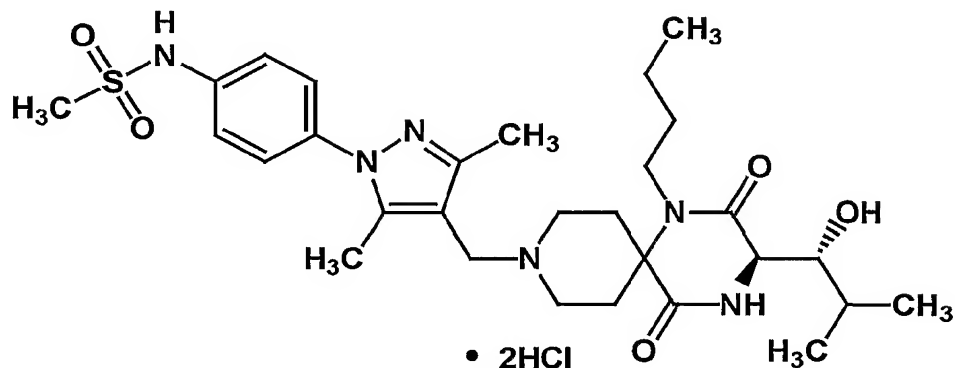
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.31 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),



4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 9H)。

## 5 実施例 68 (19)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68-2.36 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

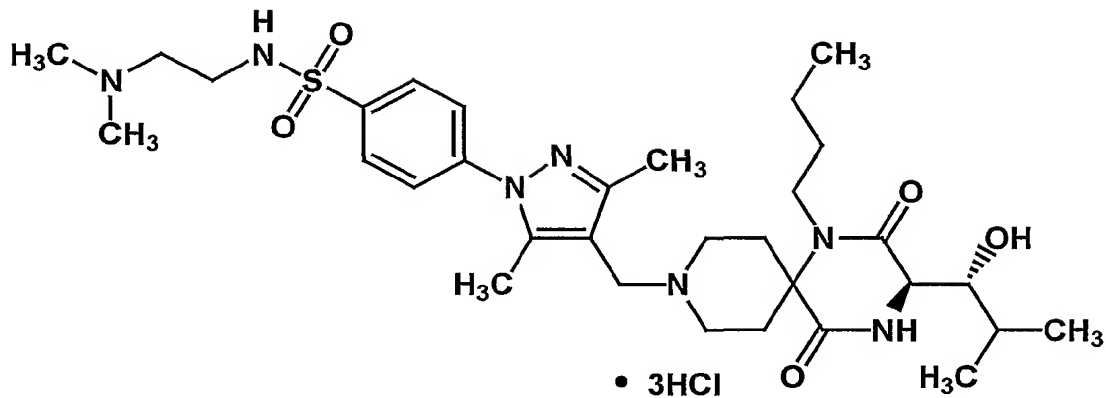
15

## 実施例 68 (20)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4

20

－イルメチル) －1, 4, 9－トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩  
酸塩

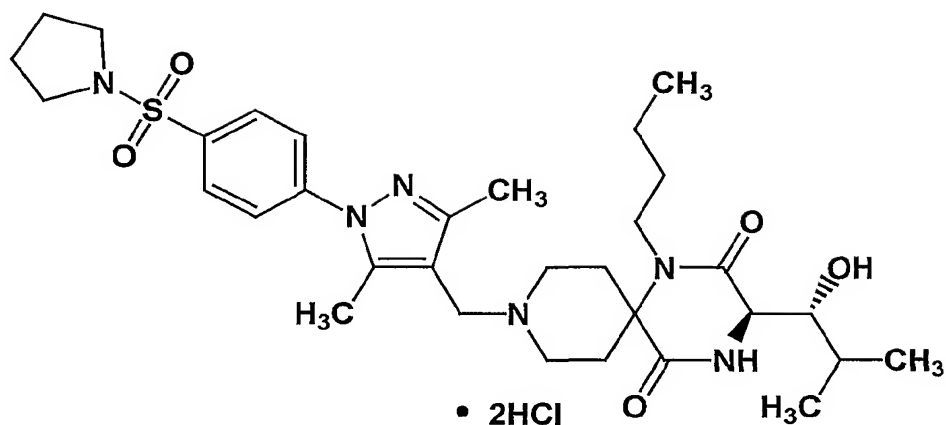


T L C : R f 0.12 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.95 (s, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 9H)。

#### 10 実施例 6 8 ( 2 1 )

( 3 R ) －1－ブチル－2, 5－ジオキソ－3－( ( 1 R ) －1－ヒドロキシ－2－メチルプロピル) －9－( 3, 5－ジメチル－1－( 4－(ピロリジン－1－イルスルホニル) フェニル) ピラゾール－4－イルメチル) －1, 4, 9－トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

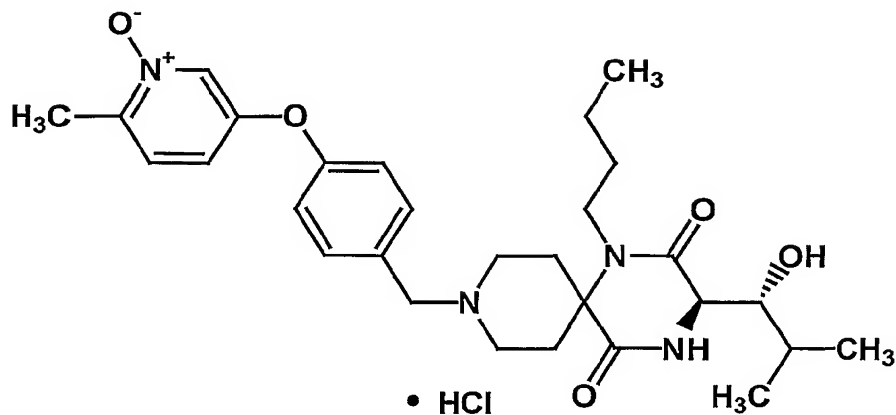


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.40-3.18 (m, 5 6H), 2.66 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (22)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 6 - メチルピリジン - 1 - オキシド - 3 - イルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

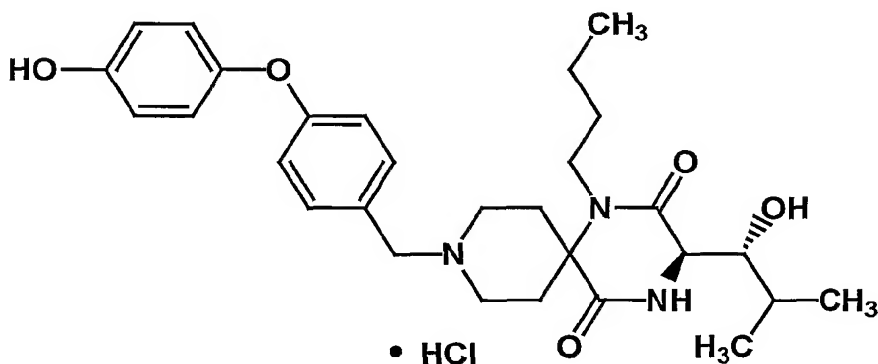


T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.58 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.66-2.38 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例 68 (23)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

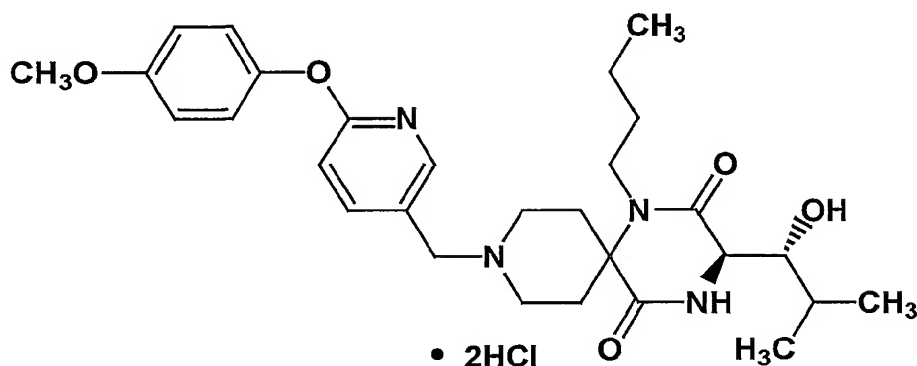


T L C : R f 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.23-3.11 (m, 2H), 2.50-1.97 (m, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 3H), 0.98 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

実施例 68 (24)

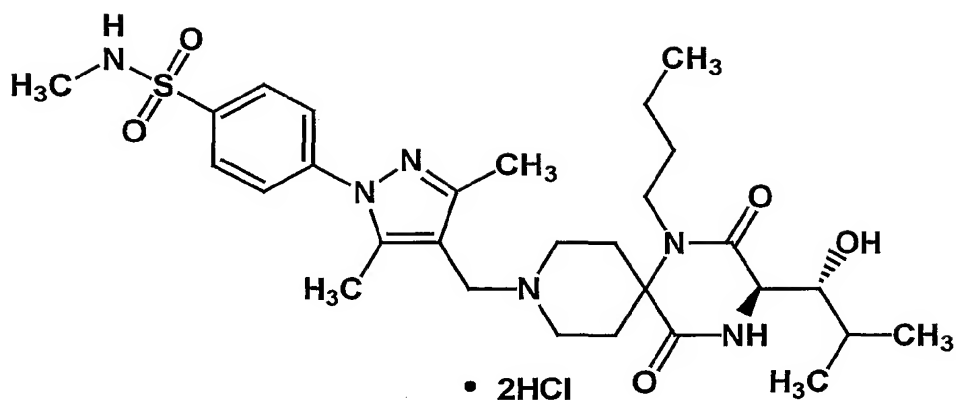
- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (6 - (4 - メトキシフェニルオキシ) ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



- TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.41 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.59-2.39 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例 68 (25)

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (メチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

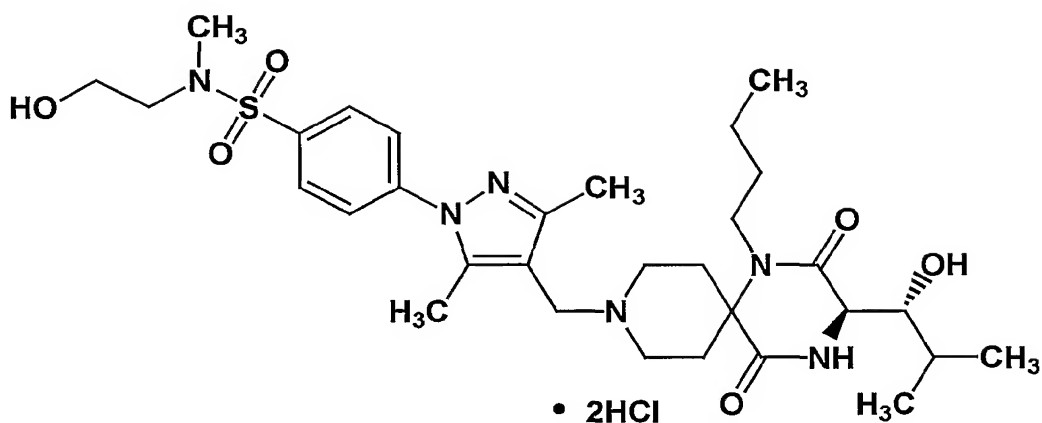


TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.59-2.35 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (26)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( N - メチル - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノスルホニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

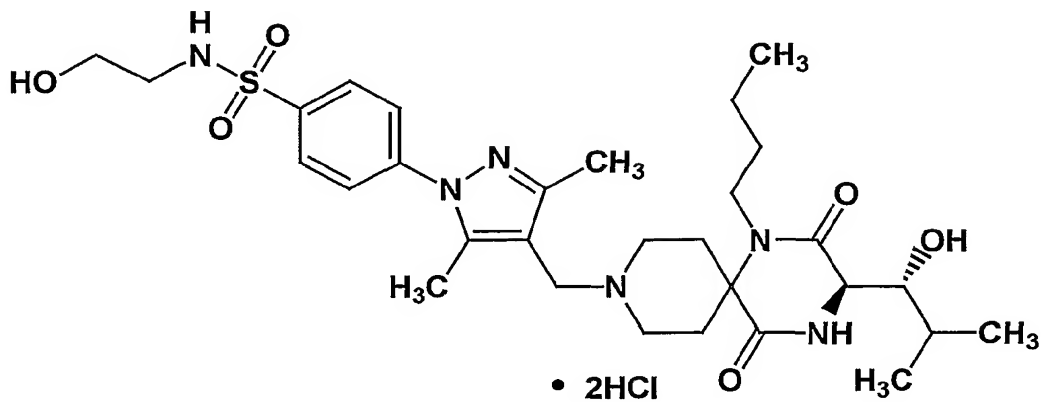


TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58-2.44 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (27)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノスルホニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン • 2 塩酸塩

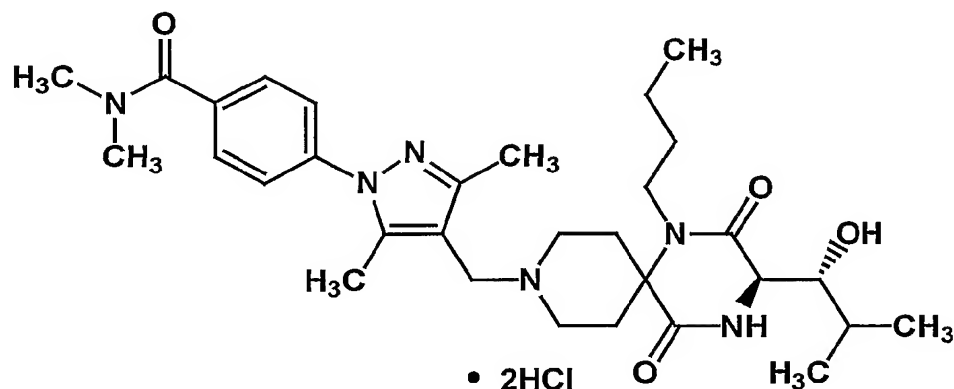


T L C : R f 0.20 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59-2.43 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (28)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N, N - ジメチルアミノカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



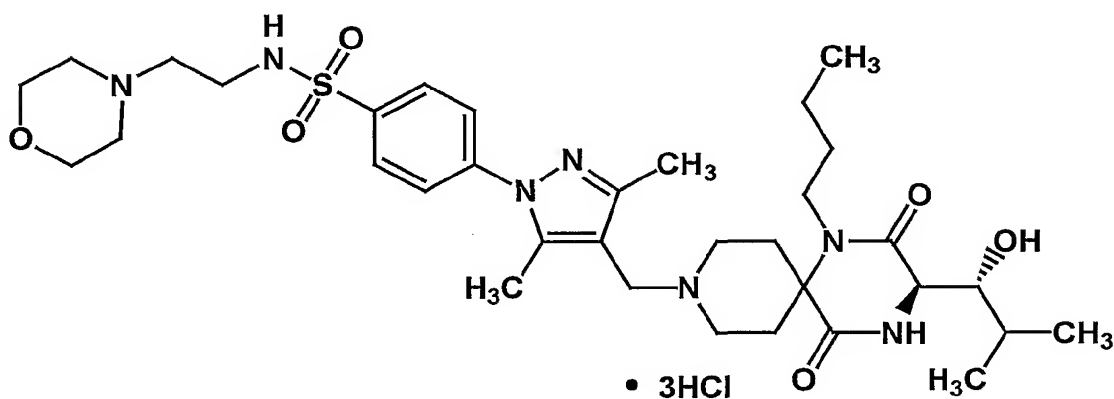
- 15 T L C : R f 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。



実施例 68 (29)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (モ  
5 ルホリン - 4 - イル) エチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4  
- イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩  
酸塩



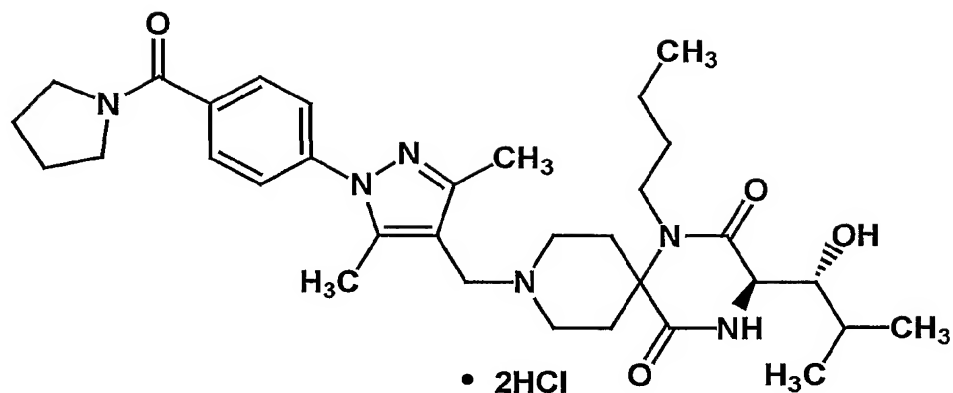
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 3H), 3.88-3.76 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 5H),  
3.37-3.19 (m, 8H), 2.59-2.37 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02  
(m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz,  
3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

15

実施例 68 (30)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ピロリ  
ジ - 1 - イルカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1,  
20 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : Rf 0.41 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),

4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.46 (m, 7H), 3.25 (m, 1H),

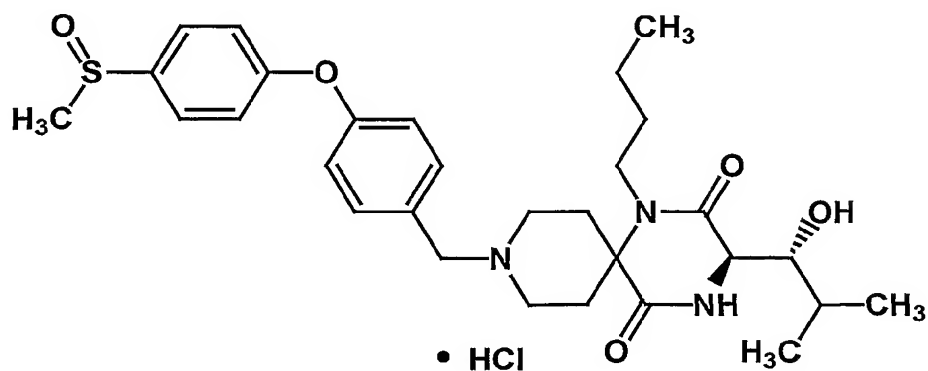
5 3.21 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (m,

1H), 2.09-1.87 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.53-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H),

0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 实施例 68 (31)

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルフィニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

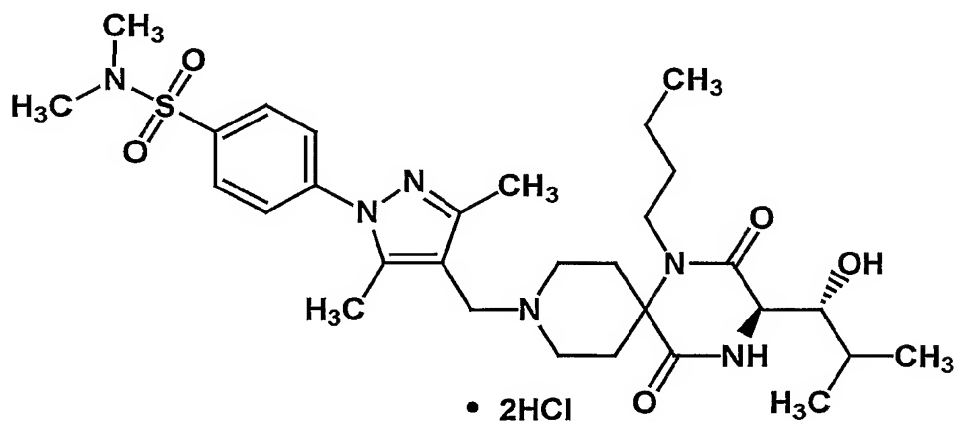


T L C : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.25- 3.14 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H),  
 5 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 3H), 1.04-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 68 (32)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩

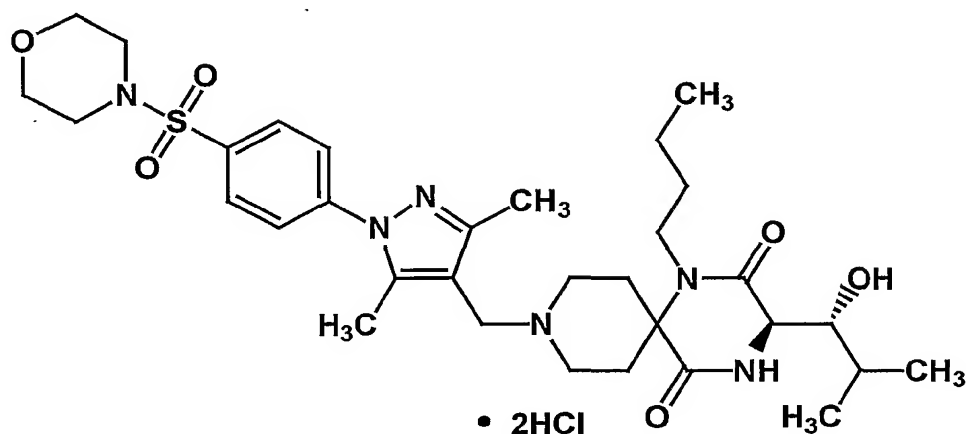


T L C : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.51-1.26 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 9H)。

実施例 68 (33)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

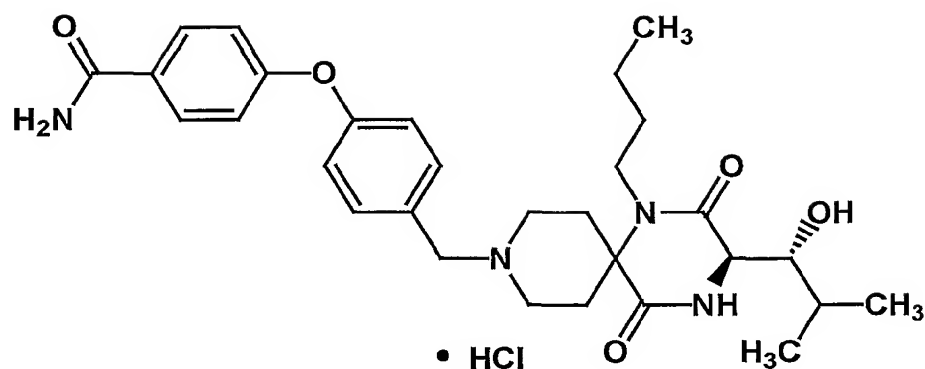


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 9H)。

実施例 68 (34)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - アミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

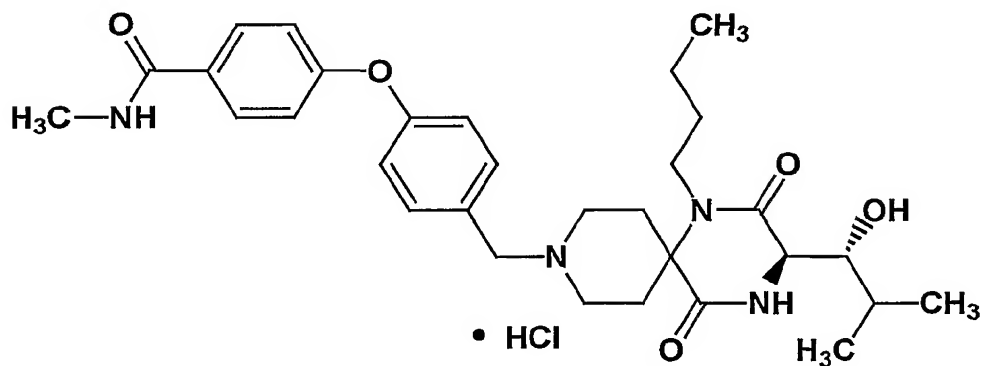


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H),  
 5 3.78 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.60-2.26 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.54-1.22 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (35)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

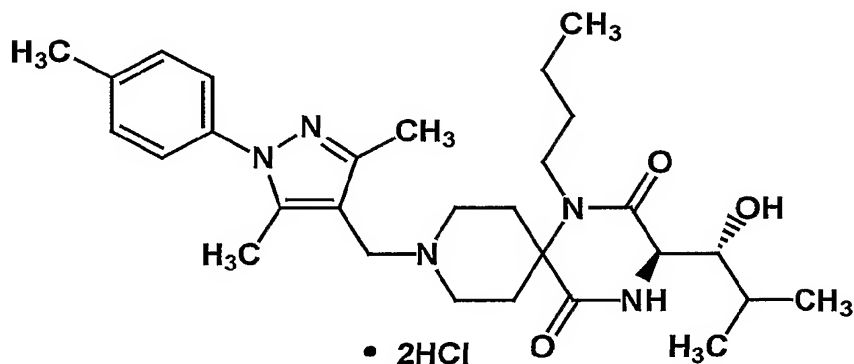


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 68 (36)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン - 2 塩酸塩

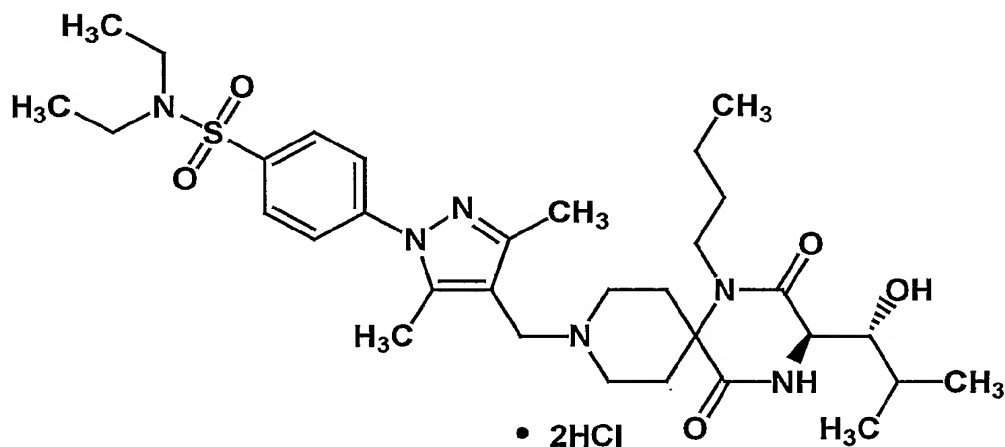


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.41 (s, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 20 実施例 68 (37)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - (N, N - ジエチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

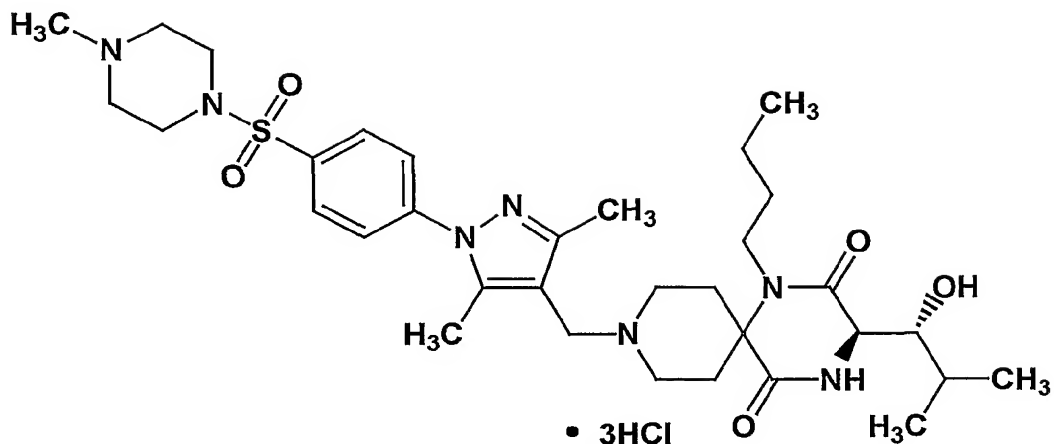
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.54-2.13 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52-1.33 (m, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 68 (38)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - (4 - メチルピペラジシン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・3 塩酸塩

15

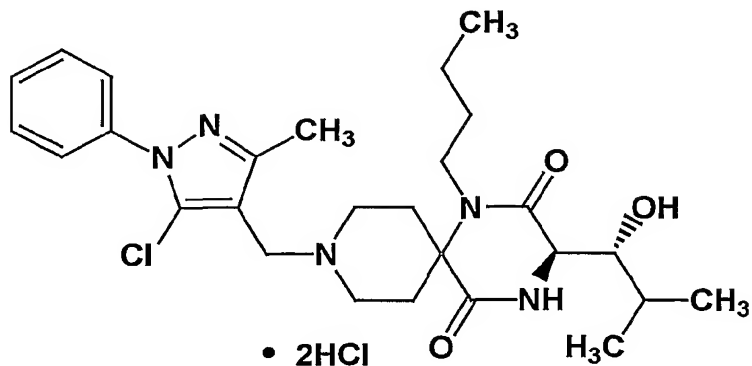


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 5H), 3.34-  
 5 3.18 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.68-2.36 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s,  
 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (39)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - フェニル  
 ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウ  
 ンデカン ・ 2 塩酸塩



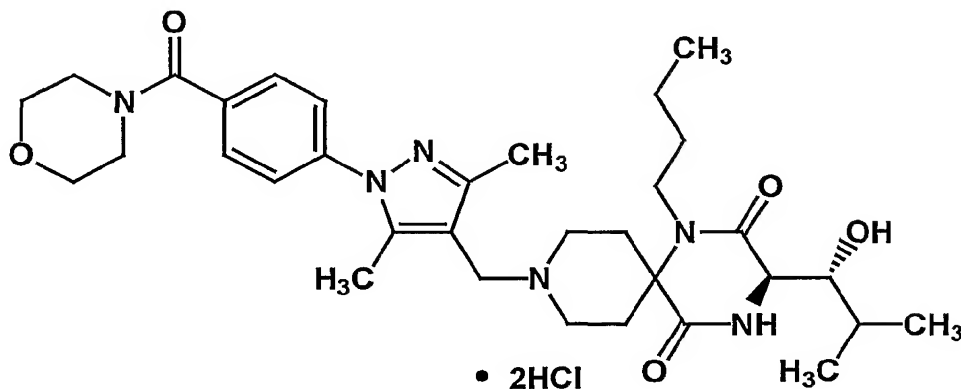


TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63-7.48 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.66-3.45 (m, 3H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.52-1.11 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (40)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ホルホルイン - 4 - イルカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



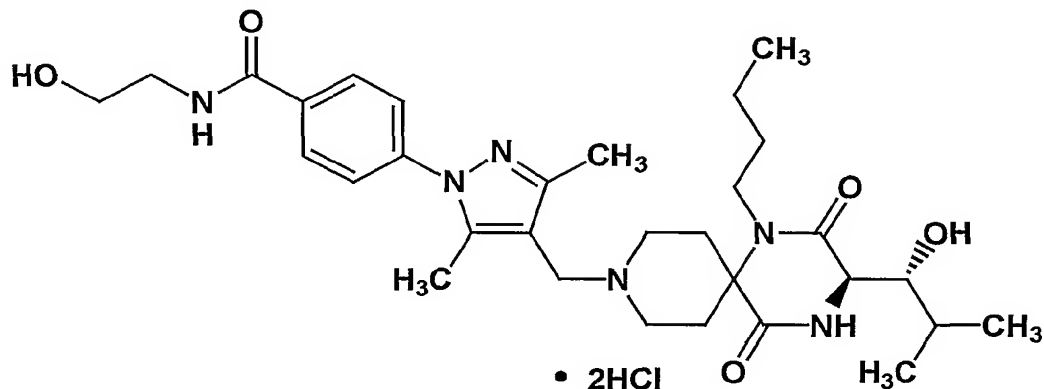
TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.66-7.57 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.88-3.39 (m, 12H), 3.25 (m, 1H), 3.20 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.65-2.27 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54-1.27 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (41)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ

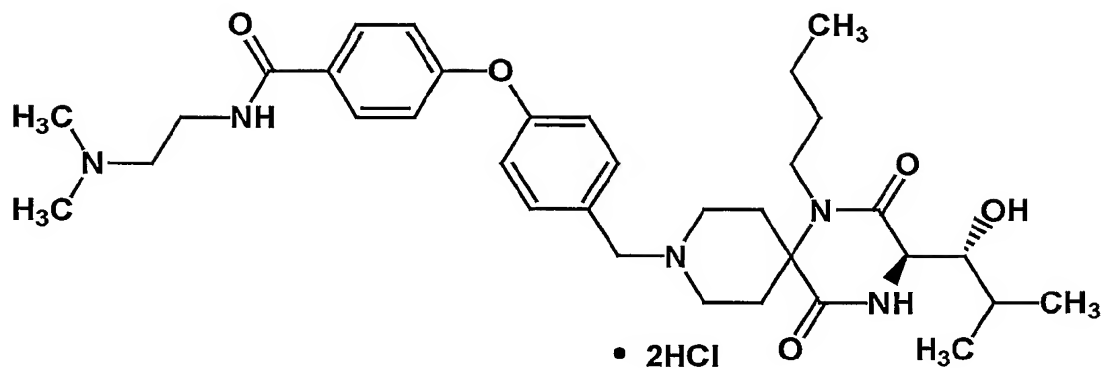
シ-2-メチルプロピル)-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-(2-ヒ  
ドロキシエチルアミノカルボニル)フェニル)ピラゾール-4-イルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩



5 T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64-3.48  
(m, 3H), 3.54 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.64-2.34 (m, 3H), 2.45 (s, 3H),  
2.41 (s, 3H), 2.22-1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz,  
10 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 68 (42)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルアミノカルボニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

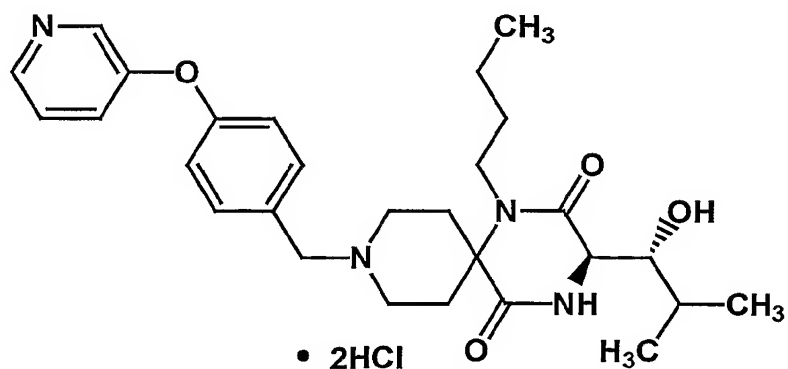


TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (43)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.74 (m, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.14 (m,

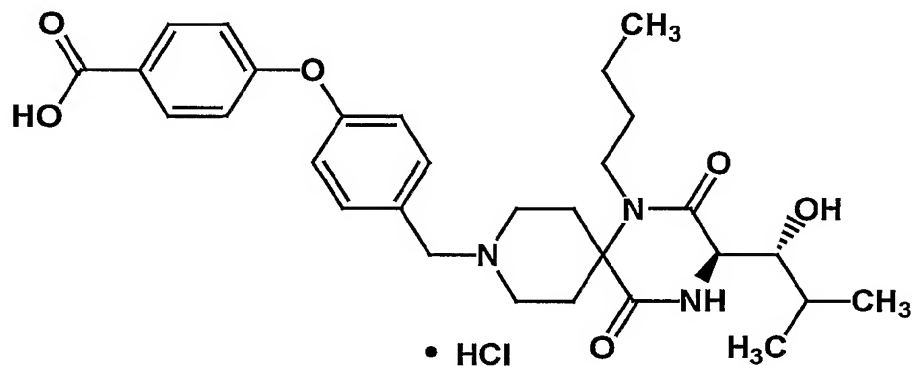
1H), 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.26-1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

5

#### 実施例 68 (44)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩

10 酸塩



TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.24- 3.08 (m, 2H), 2.56-1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 9H)。

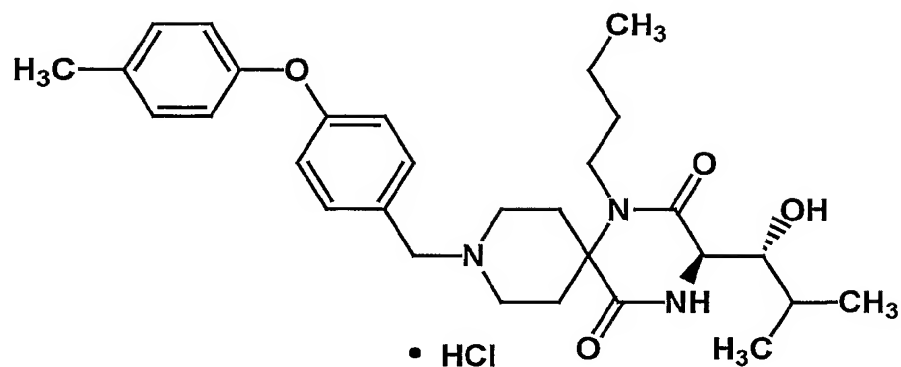
15

#### 実施例 68 (45)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルフェニルオキシ) フェ

20

ニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

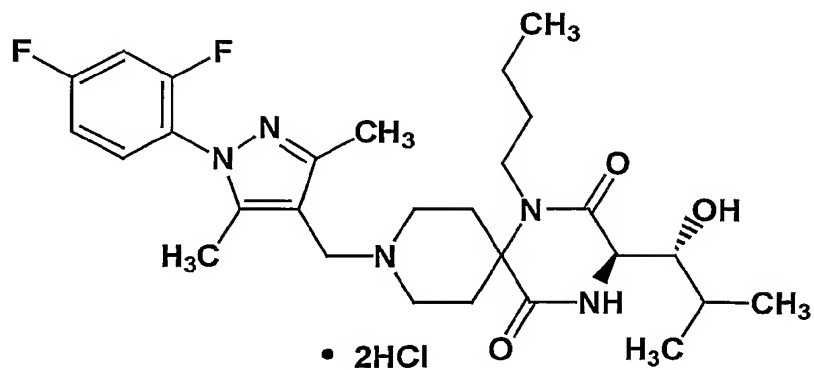


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.52-1.82 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

#### 実施例 68 (46)

- 10 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 9-(3, 5-ジメチル-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

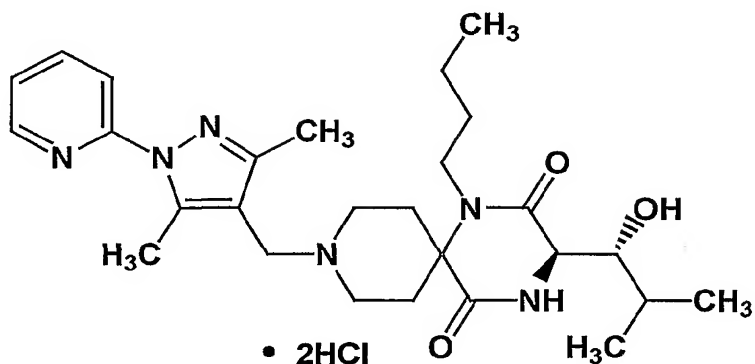


T L C : R f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.62-1.84 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.54-1.28 (m, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (47)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩

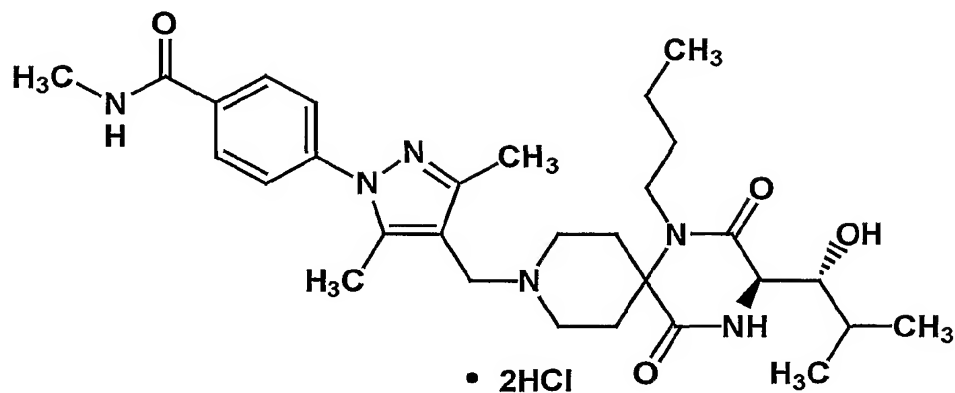


T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.52 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.54-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 68 (48)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

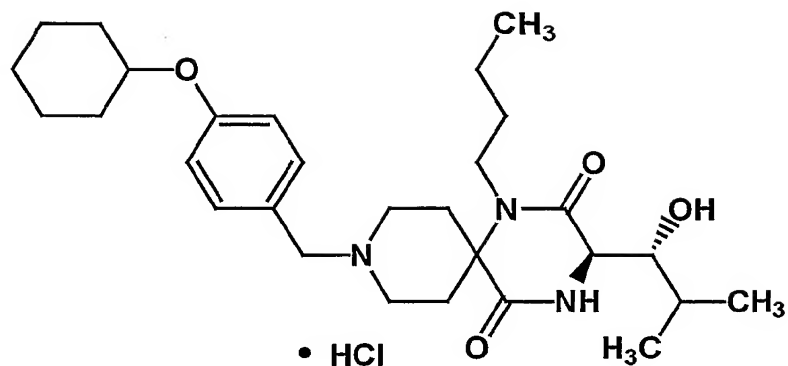
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.27 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 9H)。

10

#### 実施例 68 (49)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - シクロヘキシルオキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

15

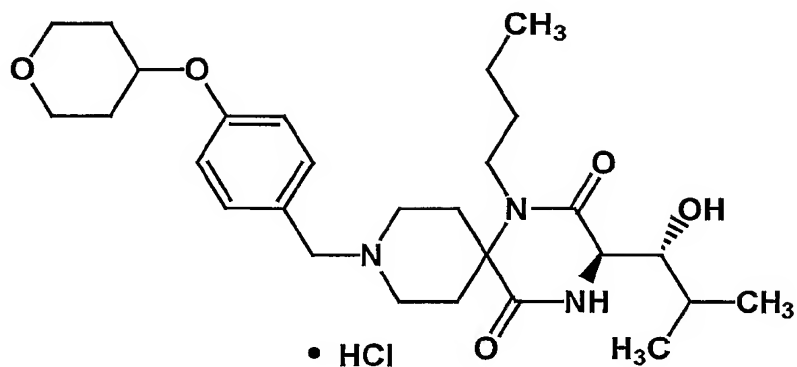


T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H),  
 4.27 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H),  
 5 3.26-3.08 (m, 2H), 2.54-1.26 (m, 19H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz,  
 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (50)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピ  
 ラン - 4 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

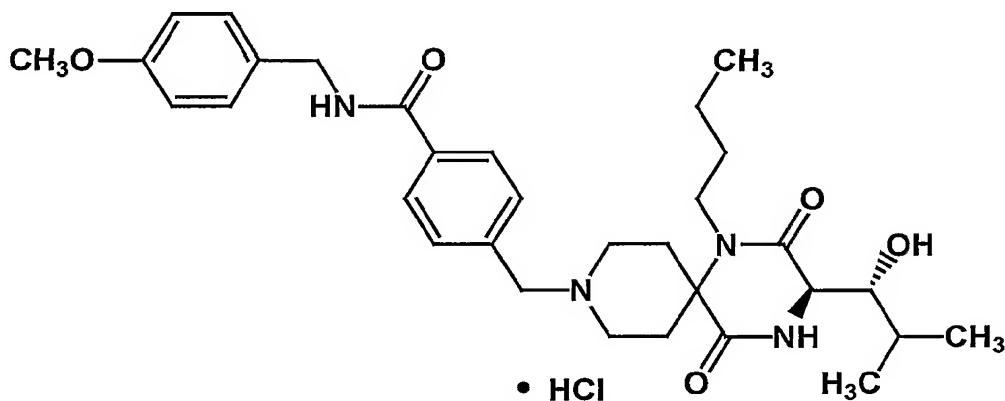
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (m, 1H),



4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.86 (m, 3H), 3.80-3.36 (m, 6H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.52-1.90 (m, 7H), 1.80-1.58 (m, 3H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

## 5 実施例 68 (51)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メトキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.54-2.22 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

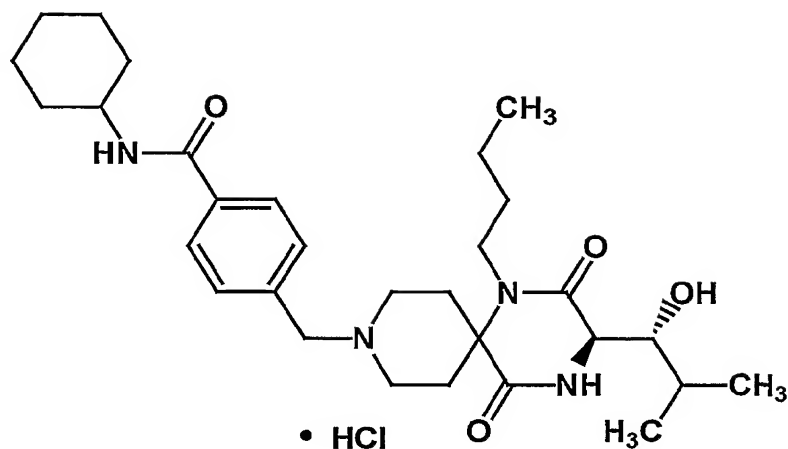
15

## 実施例 68 (52)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (シクロヘキシルアミノカルボニル)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

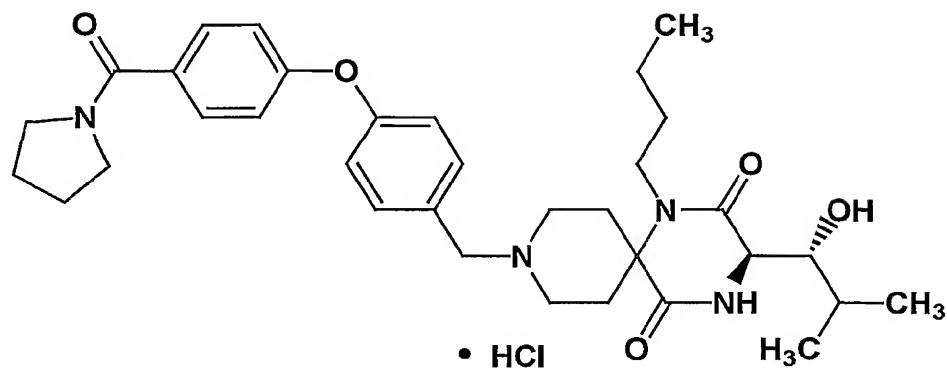
5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.03 (m 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.18 (dd, J= 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.06-1.67 (m, 8H), 1.50-1.33 (m, 7H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H).

10

### 实施例 68 (53)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ

15 [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

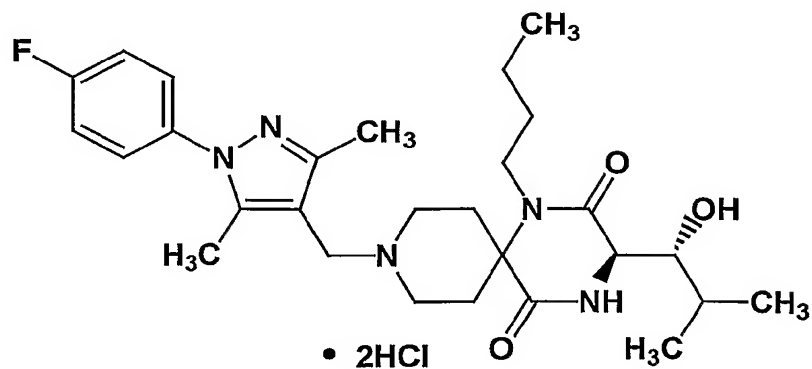


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.57 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 7H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.56-2.29 (m, 3H), 2.15-1.89 (m, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

#### 実施例 68 (54)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン - 2 塩酸塩

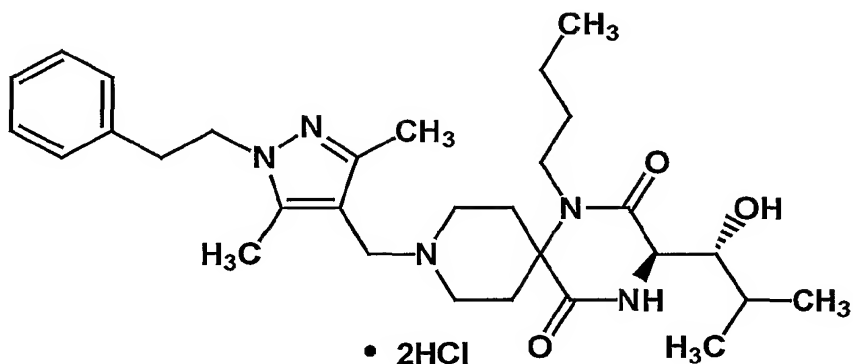


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56-7.51 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, J= 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.68-2.42 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H),  
 5 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (55)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - フェニルエチル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



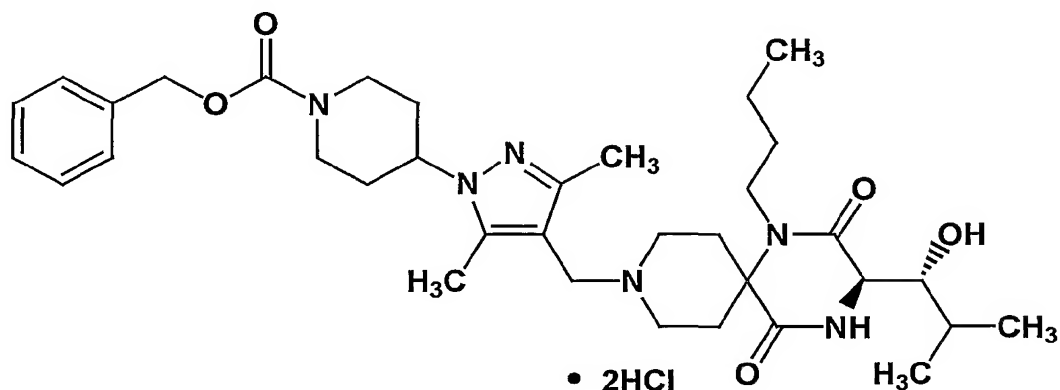
TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32-7.20 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.45 (t, J= 6.6 Hz, 2H),  
 15 4.20 (s, 2H), 4.16 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.14 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.76-2.38 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.56-1.34 (m, 3H), 1.01 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 68 (56)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

5



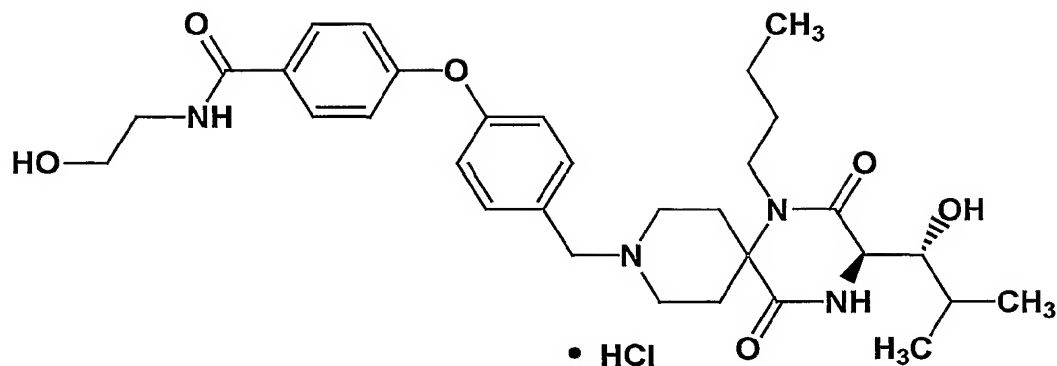
TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44-7.24 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82-3.42 (m, 5H), 3.30-2.88 (m, 3H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20-1.84 (m, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 68 (57)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル ) フェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

15

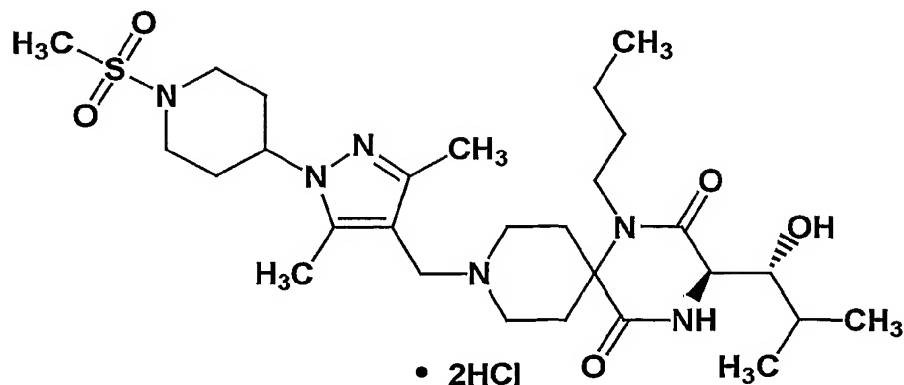


T L C : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.89 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H),  
 5 3.78 (m, 1H), 3.71 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.51 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.22-1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.56-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 68 (58)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - メチルスルホニルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

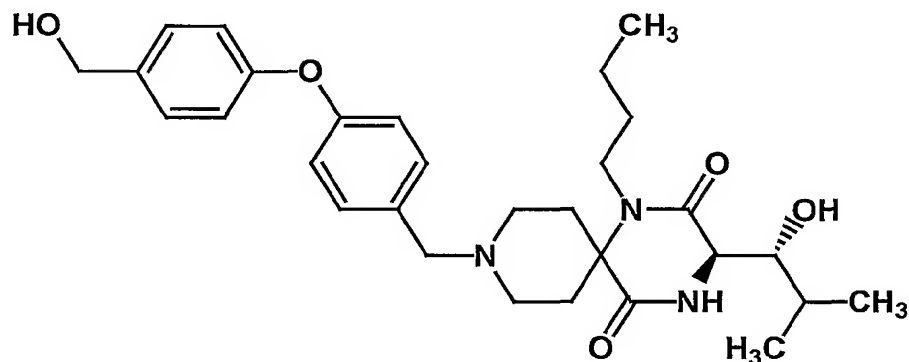


T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.44 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.64 (m, 4H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.64-1.90 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 6 8 ( 5 9 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシメチルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン



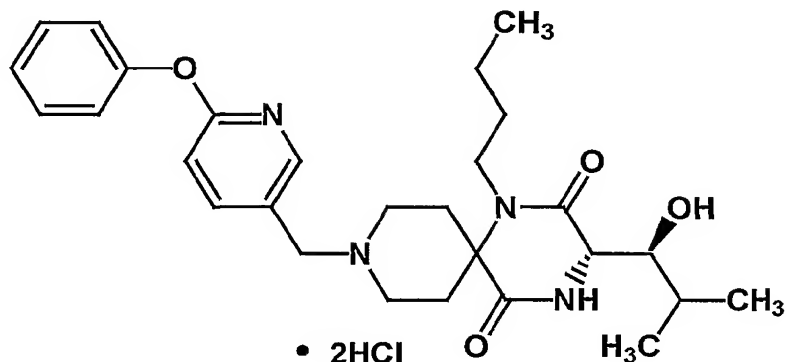
T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 6H), 2.31-1.83 (m, 5H), 1.64 (m, 1H), 1.55-1.23 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 6 9

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシ

シー 2-メチルプロピル) - 9- (6-フェニルオキシピリジン-3-イル  
メチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (8) で製造した化  
5 合物を用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明  
化合物 (110mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.40  
(m, 2H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.7, 1H), 4.39 (s,  
10 2H), 4.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.58-3.40 (m,  
3H), 3.30-3.15(m, 1H), 3.19 (dd, J=9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-2.05  
(m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d, J=6.6 Hz,  
3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H) ;

比旋光度 :  $[\alpha]_D -10.1$  (c 1.04、メタノール、25°C) ;

15 HPLC 条件

使用したカラム : CHIRALCEL OJ-R、0.46×15cm、DAICEL、OJR0CD-JB026 ;

使用した流速 : 0.7mL/min ;

使用した溶媒

A 液 : 0.1M リン酸二水素カリウム水溶液、B 液 : アセトニトリル (A : B =  
20 76 : 24) ;

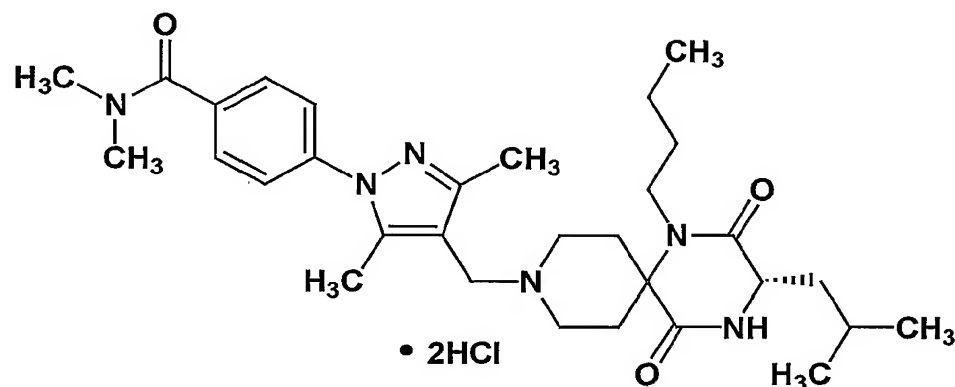


使用したUV : 225 nm ;

保持時間 : 8.65 min。

### 実施例 70

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N, N - ジメチルアミノカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン - 2 塩酸塩



- 10 参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (1) で製造した化合物を、3 - ホルミル - 6 - フェニルオキシピリジンの代わりに、[4 - (4 - ホルミル - 3, 5 - ジメチルピラゾリル) フェニル] - N, N - ジメチルカルボキサミドを用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.65-7.52 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.72 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.10 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 70 (1) ~ 70 (43)

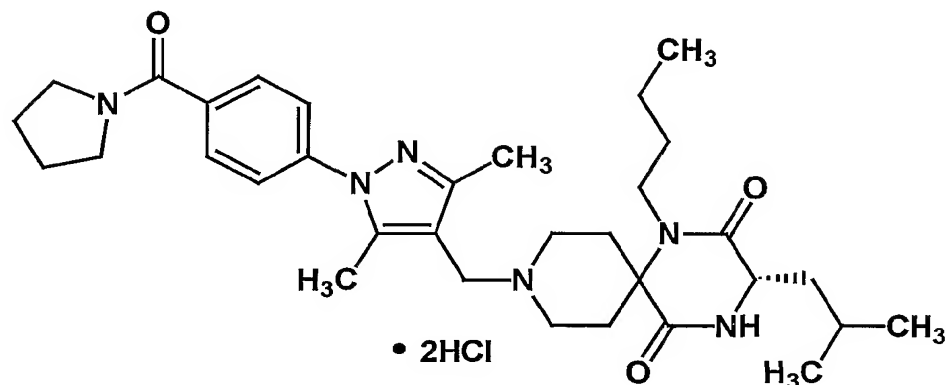
[4 - (4 - ホルミル - 3, 5 - ジメチルピラゾリル) フェニル] - N, N - ジメチルカルボキサミドの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 70 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

5

実施例 70 (1)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.66-3.36 (m, 8H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.12 (m, 2H), 2.06-1.26 (m, 11H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

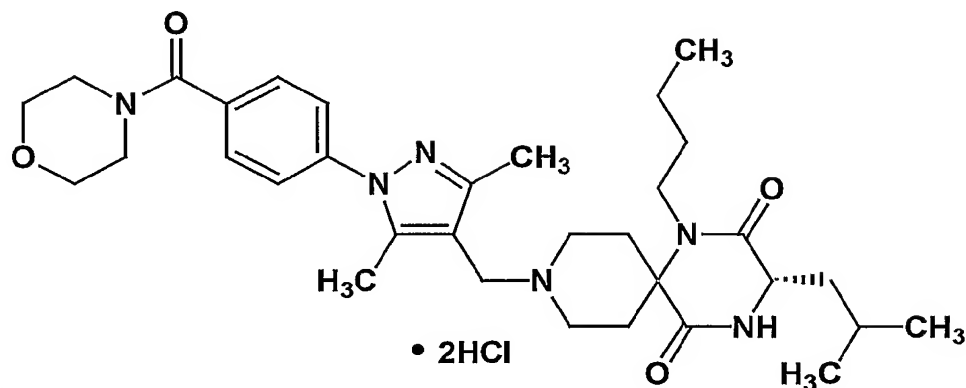
15

実施例 70 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)

20

フェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

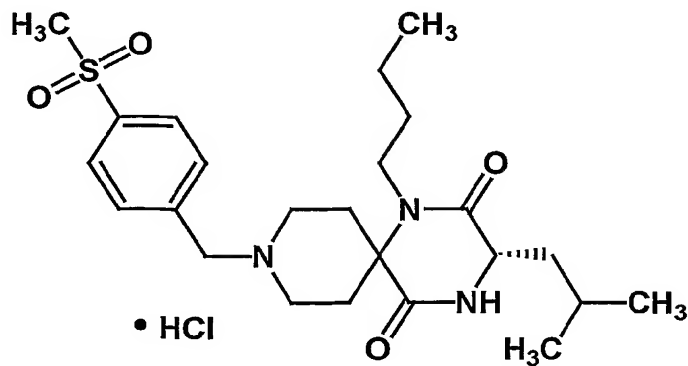


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.64 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.36 (m, 14H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 70 (3)

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル) -9-(4-メチルスルホニルフェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

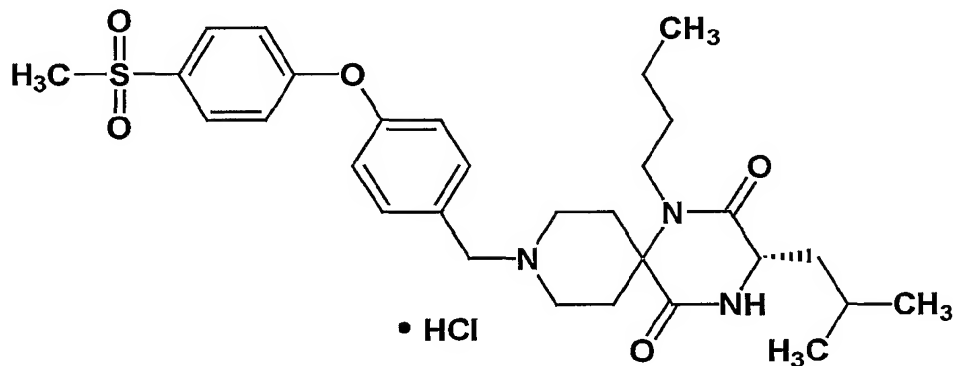


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H),  
4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.16 (s, 3H),  
2.48-2.30 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H),  
5 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (4)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (4 - メチルスルホニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



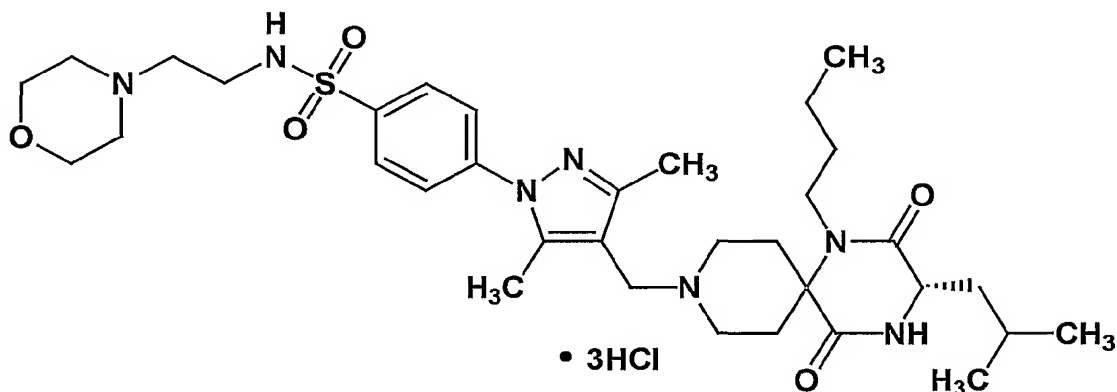
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.7  
Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-  
15 3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H),  
1.88-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz,  
3H)。

#### 実施例 70 (5)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (3, 5-ジメチル-1- (4- (2- (モルホリン-4-イル) エチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3塩酸塩

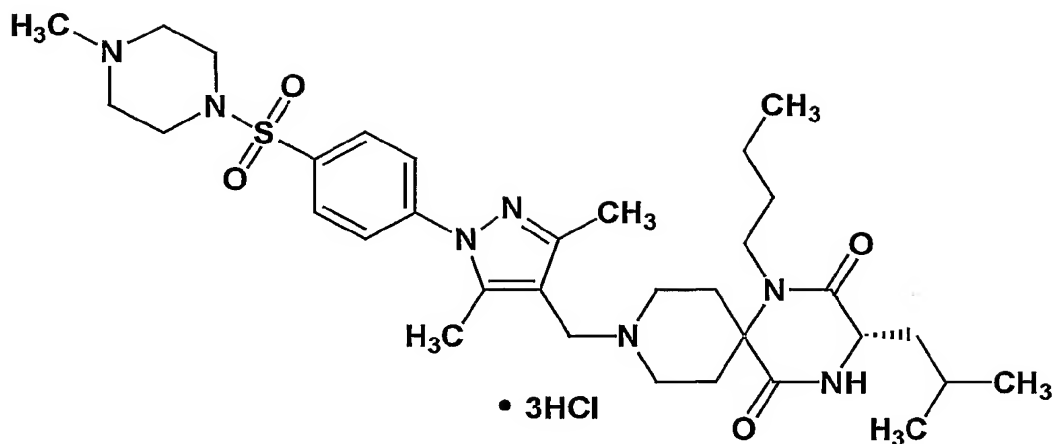


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.16-3.98 (m, 3H), 3.94-3.76 (m, 4H), 3.64-3.40 (m, 6H), 3.38-3.18 (m, 6H), 2.62-  
 2.44 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.12 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t,  
 J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 70 (6)

- (3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -  
 9- (3, 5-ジメチル-1- (4- (4-メチルピペラジン-1-イルス  
 ルホニル) フェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリア  
 15 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・3塩酸塩

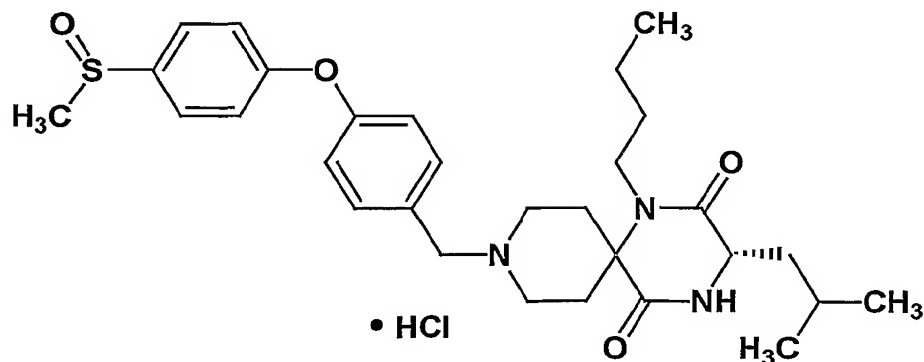


T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.03-3.76 (m, 4H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.97 (t, J= 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (7)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルフィニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

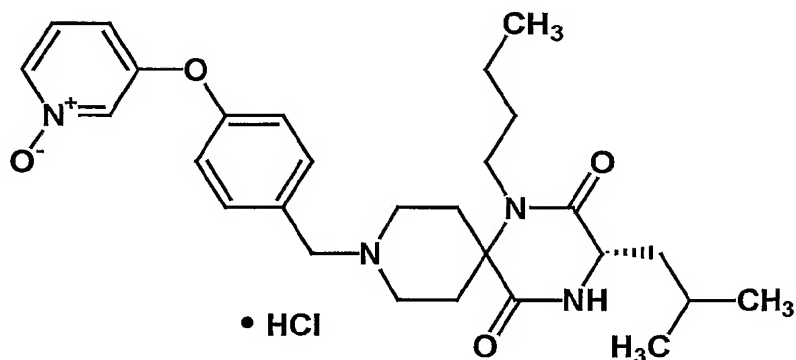


T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H),  
 5 1.90-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (8)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - (ピリジン - 1 - オキシド - 3 - イルオキシ) フェニルメチル)  
 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



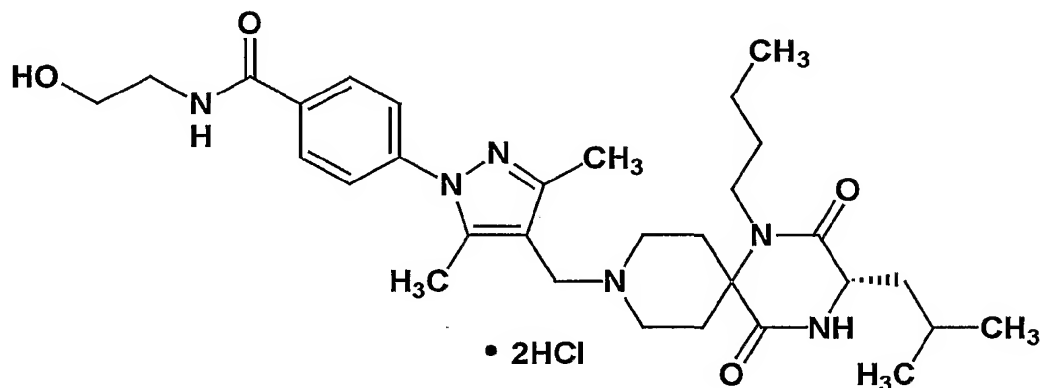
T L C : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 4H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (9)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (3, 5-ジメチル-1- (4- (2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル) フェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

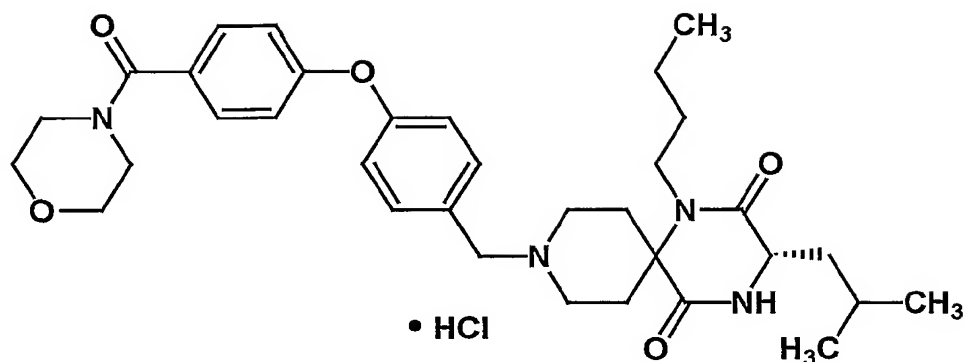


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.68-3.58 (m,  
 2H), 3.54 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43  
 10 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3  
 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (10)

- (3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -  
 9- (4- (4- (モルホリン-4-イルカルボニル) フェニルオキシ) フ  
 15 ェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸  
 塩



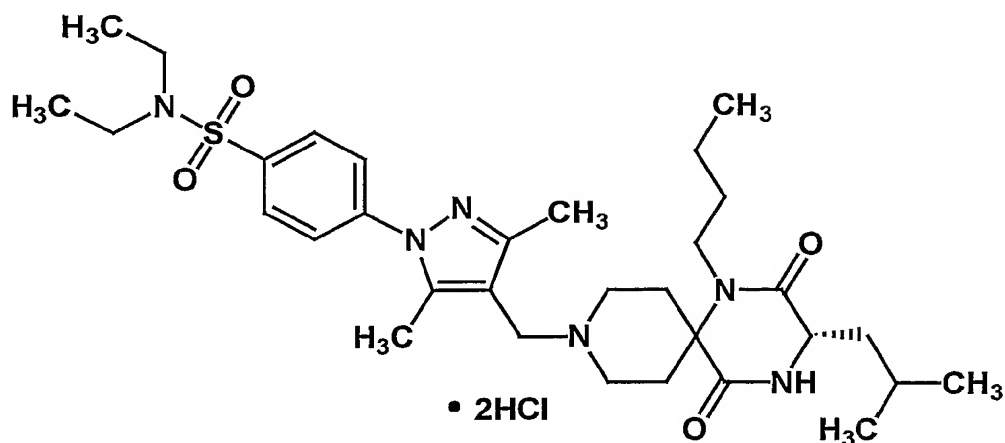


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.36 (m, 14H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.88-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (11)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N, N - ジエチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン  $\cdot$  2 塩酸塩

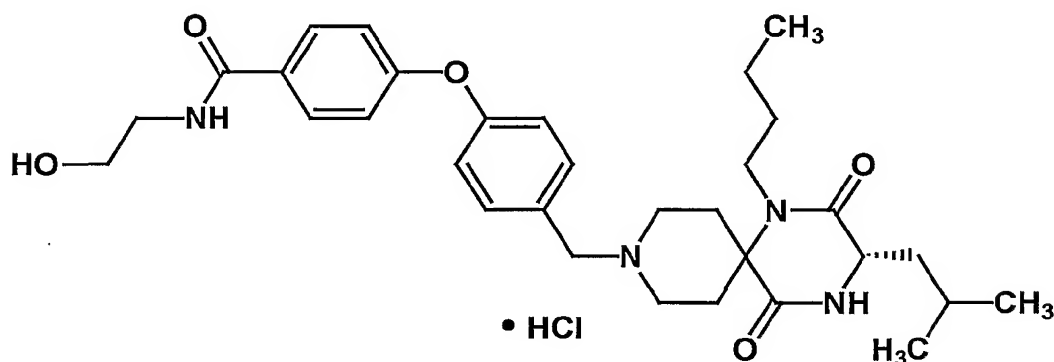


T L C : R f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.36-3.22 (m, 4H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36-2.14 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 1.20-1.08 (m, 6H), 0.97 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (12)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・  
塩酸塩

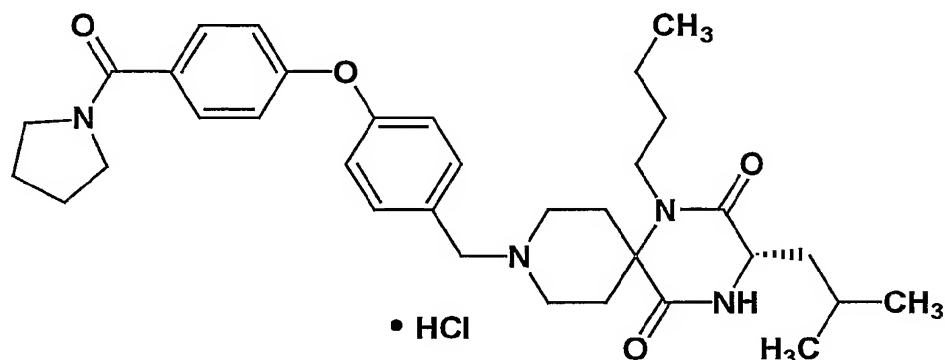


T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.70 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.50 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.88-1.16 (m, 7H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

#### 20 実施例 70 (13)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-  
9-(4-(4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニルオキシ)フ  
フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸  
塩



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

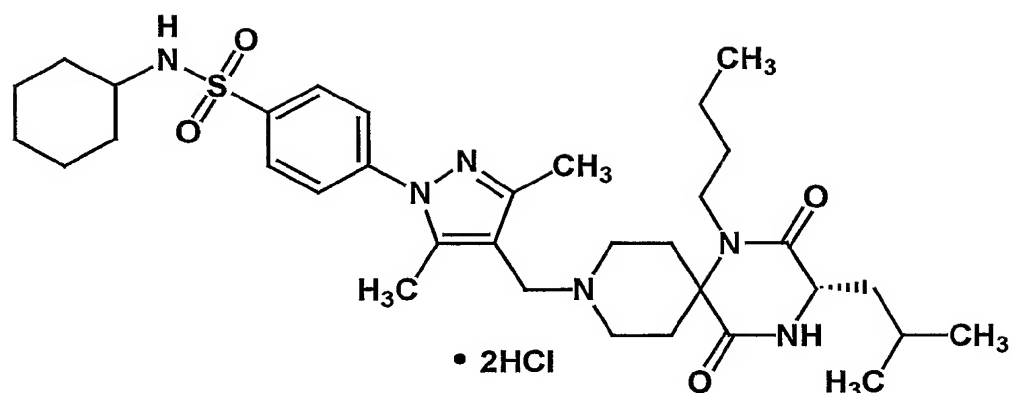
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.59 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.64-3.36 (m, 8H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.04-1.26 (m, 11H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

10

#### 実施例70(14)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-  
9-(3,5-ジメチル-1-(4-(シクロヘキシルアミノスルホニル)  
フェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.  
5]ウンデカン・2塩酸塩

15

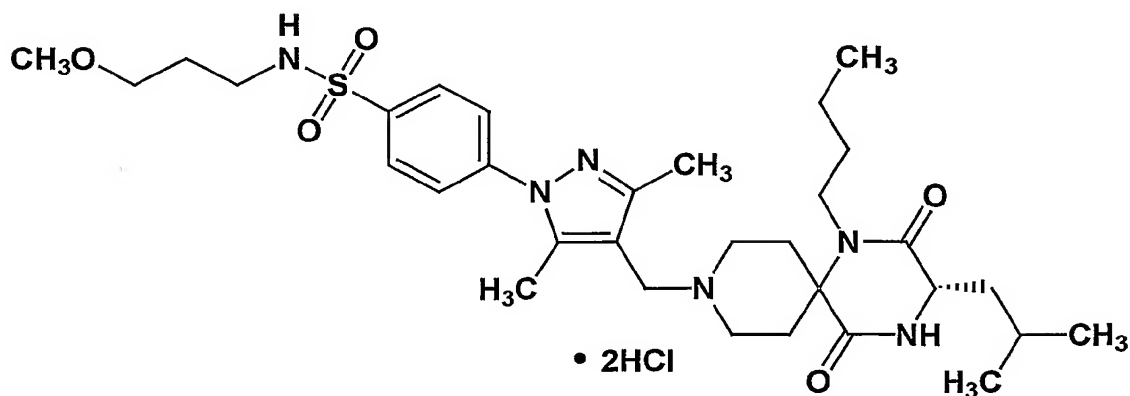


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 4.05 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.44 (m,  
 5 2H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.08 (m, 2H),  
 1.82-1.06 (m, 25H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 70 (15)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (3 - メトキシプロピルアミノスルホ  
 ニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザス  
 ピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



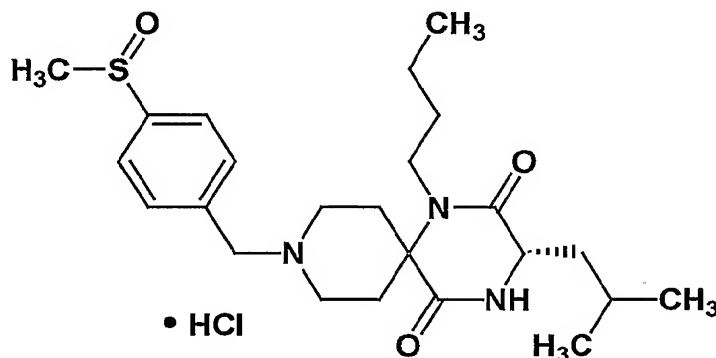
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.39 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.98 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 9H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

5

### 実施例 70 (16)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - メチルスルフィニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

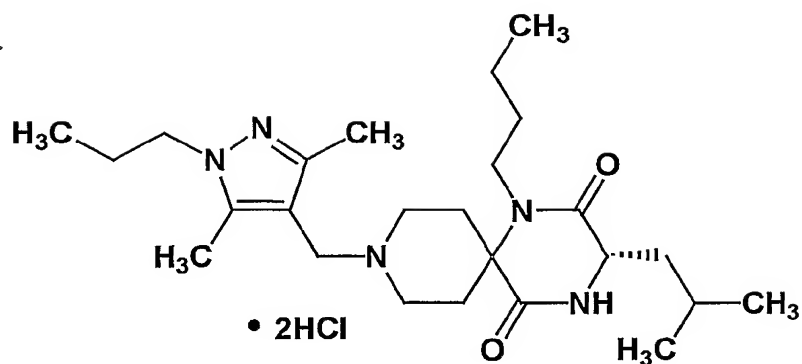
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

15

### 実施例 70 (17)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - プロピルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

20

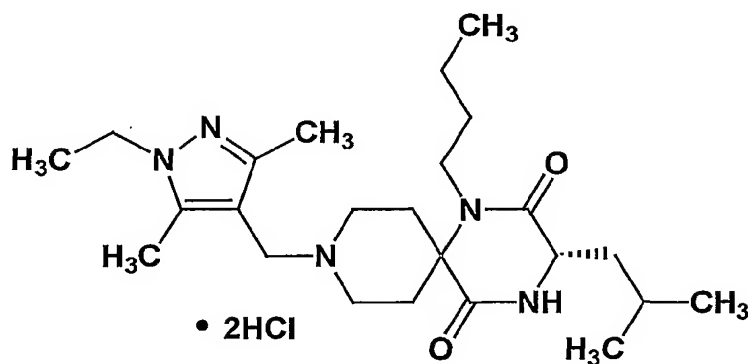


TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.26 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.92-1.24 (m, 9H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (18)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - エチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1,  
 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 2 塩酸塩



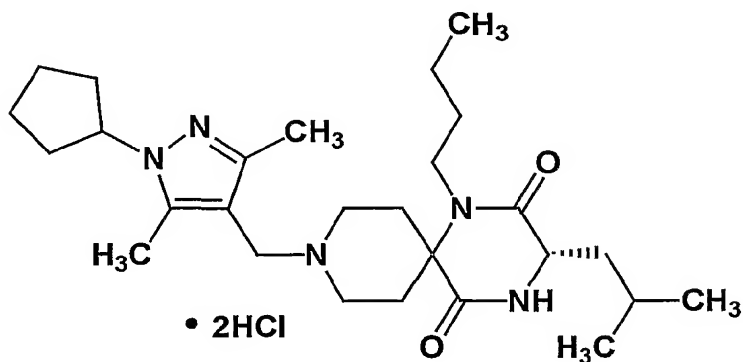
TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.34-4.24 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.24-2.06 (m,

2H), 1.88-1.26 (m, 10H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

### 実施例 70 (19)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 5 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンチルピラゾール - 4 - イルメチル)  
 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



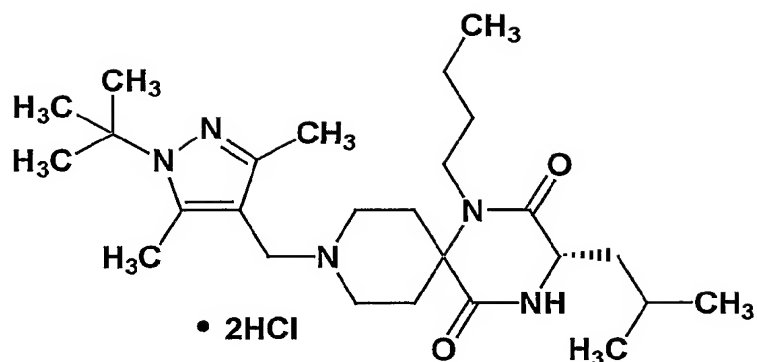
TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 5.00-4.82 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H),

10 3.92-3.70 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 3H),  
 2.32-2.04 (m, 4H), 2.04-1.26 (m, 13H), 0.98-0.84 (m, 9H)。

### 実施例 70 (20)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 15 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) ピラゾール - 4  
 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩  
 酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

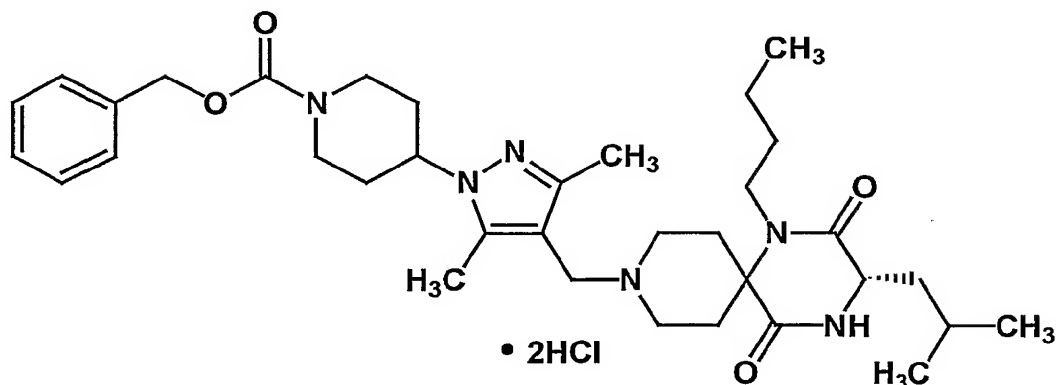
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.23 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H),

3.58-3.36 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H),

5 1.88-1.26 (m, 7H), 1.67 (s, 9H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (21)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン  
 - 4 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
 [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

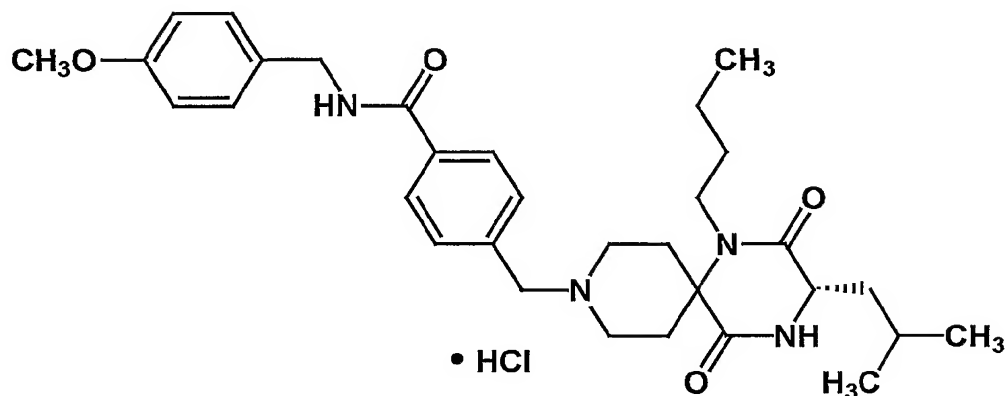


NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42-7.26 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.48-4.22 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.50-1.28 (m, 15H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

5

### 実施例 70 (22)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - ((4 - メトキシフェニル) メチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.35 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.87-1.28 (m, 7H), 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

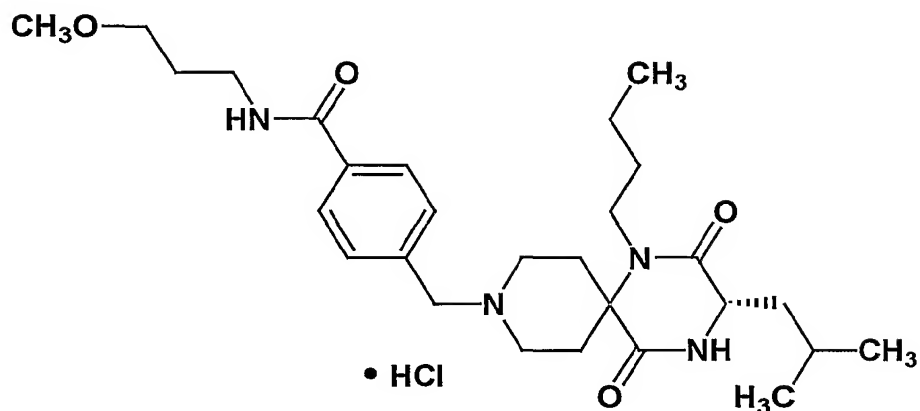
15

### 実施例 70 (23)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (3 - メトキシプロピルアミノカルボニル) フェニルメチル) -

20

## 1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H),

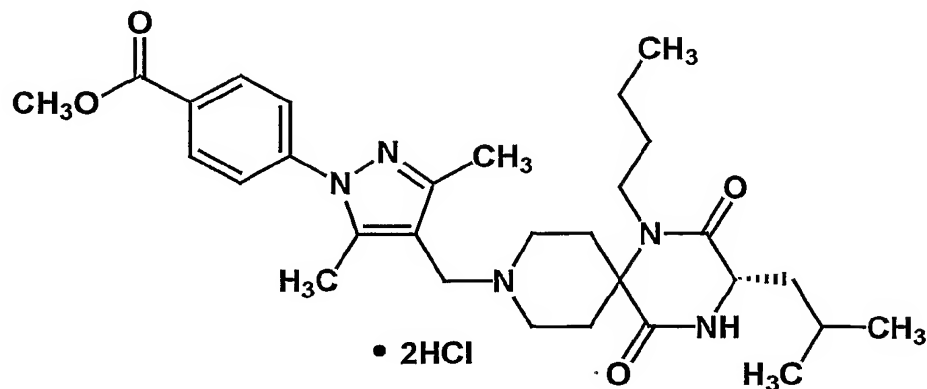
5 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.53-3.35 (m, 8H), 3.34 (s, 3H),

2.50-2.35 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.92-1.28 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H),

0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例 70 (24)

- 10 (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル) -  
9-(3, 5-ジメチル-1-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピラゾ  
ール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ  
ン・2塩酸塩

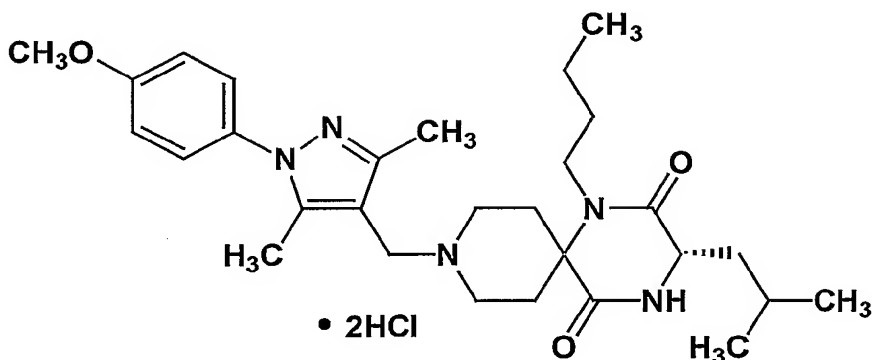


T L C : R f 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H),  
4.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95-3.30 (m, 6H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s,  
3H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 0.94 (d, J = 6.6  
5 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (25)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 -  
10 イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸  
塩



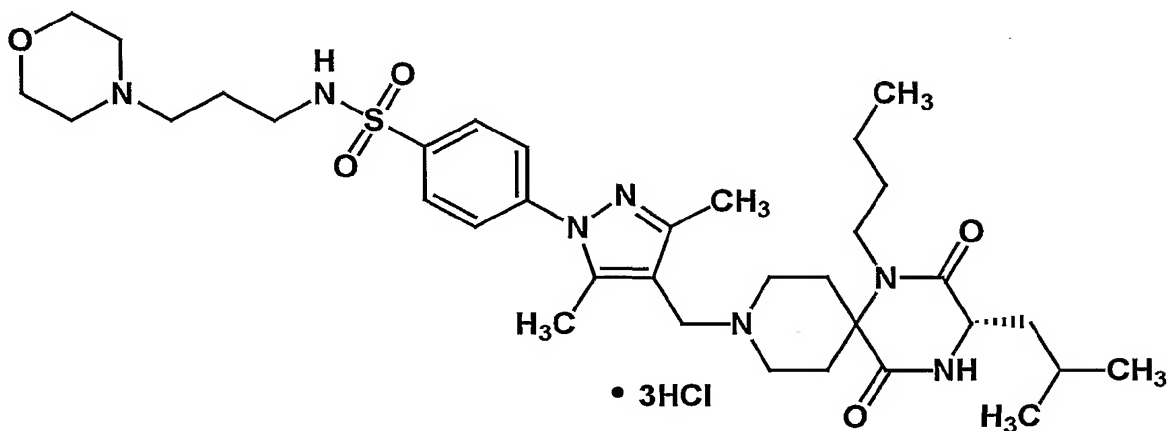
T L C : R f 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
15 4.02 (m, 1H), 4.00-3.30 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.65-2.15 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s,  
3H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 0.94 (d, J =  
6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 70 (26)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (3, 5-ジメチル-1- (4- (3- (モルホリン-4-イル) プロピルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3塩酸塩



5

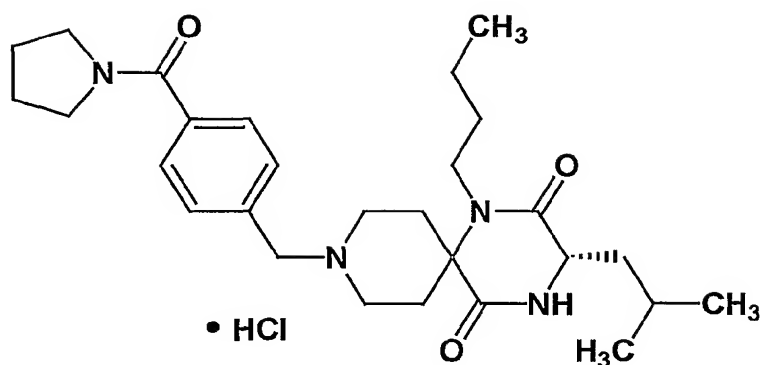
TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 4.00-3.00 (m, 16H), 2.70-2.10 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H),

10 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H).

### 实施例 70 (27)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
15 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

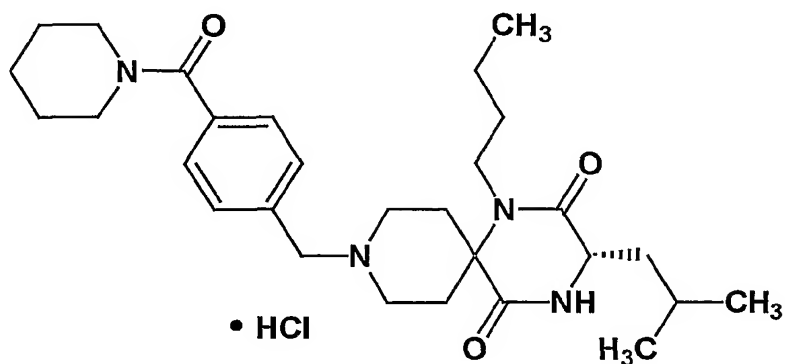
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.71-7.59 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H),

3.83-3.72 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55-3.32 (m, 4H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H),

5 2.57-2.37 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 2H), 2.05-1.44 (m, 9H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H).

#### 実施例 70 (28)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

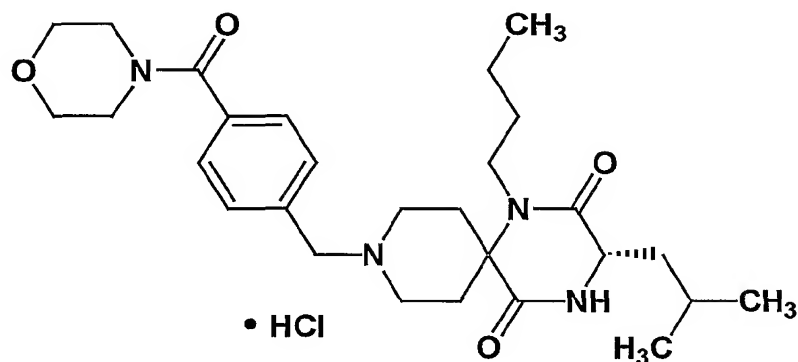
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),

15 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.72 (m, 4H), 3.55-3.30 (m, 6H), 2.57-2.39 (m,

2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 11H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 70 (29)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
5 9 - (4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

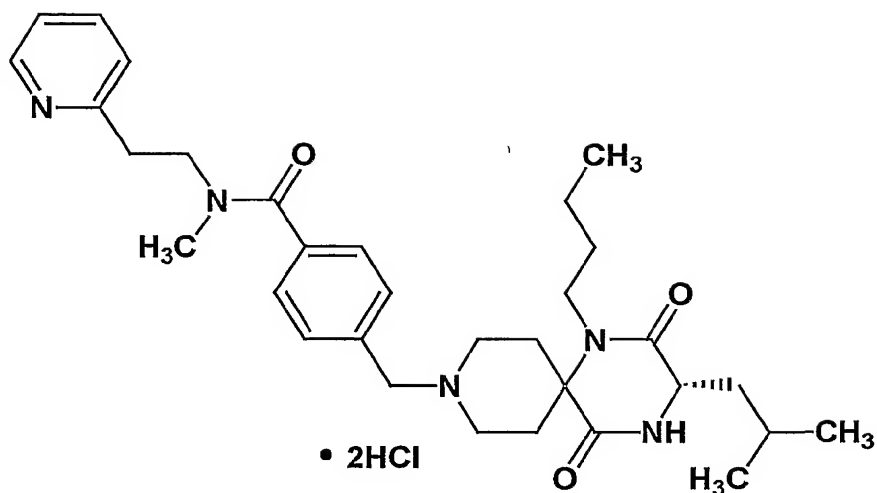


TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
10 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.55 (m, 8H), 3.55-3.34 (m, 6H), 2.55-2.36 (m,  
2H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.88-1.44 (m, 5H), 1.44-1.28 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

### 実施例 70 (30)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
15 9 - (4 - (N - メチル - N - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミ  
ノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・2 塩酸塩

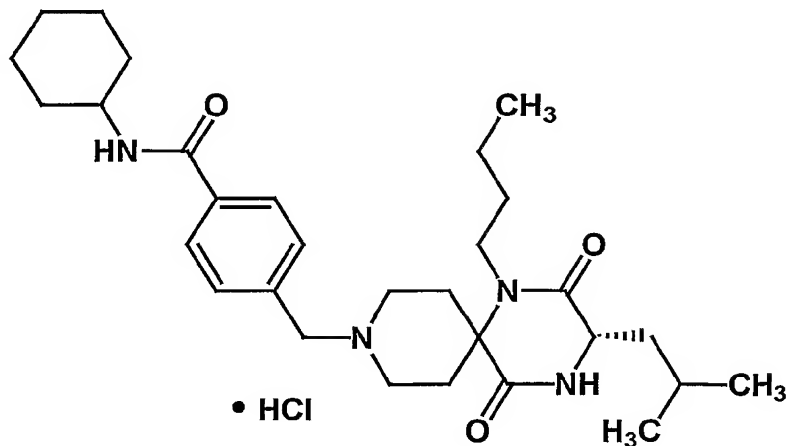


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.94-3.69 (m, 2H), 3.60-3.37 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.70-2.43 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 70 (31)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (シクロヘキシルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

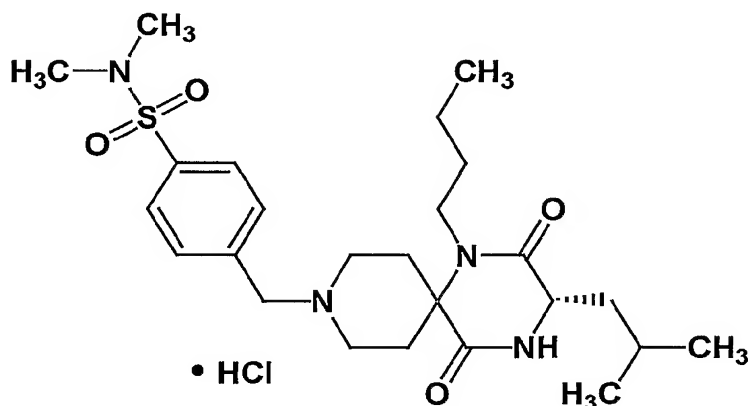


T L C : R f 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.70 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 2.04-1.12 (m, 18H), 0.95 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 70 (32)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



T L C : R f 0.44 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

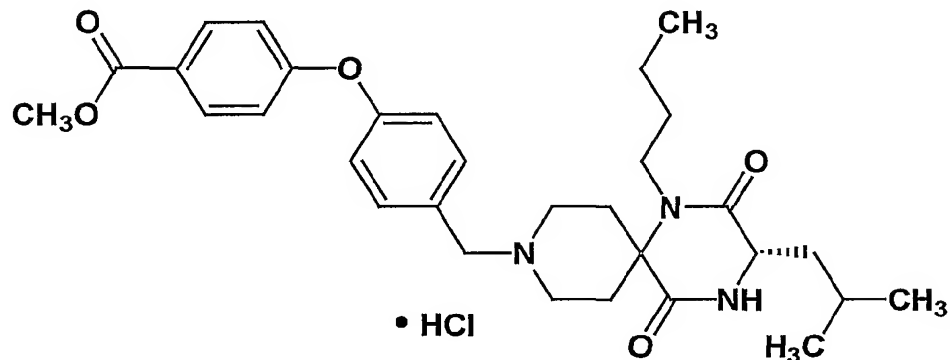
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 70 (33)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -



9- (4- (4-メトキシカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) -  
1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

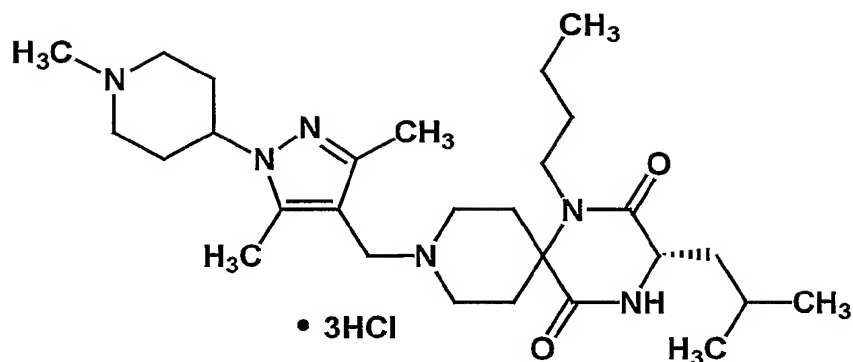
5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 70 (34)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -  
9- (3, 5-ジメチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピラゾ  
ール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ

15 ン・3塩酸塩

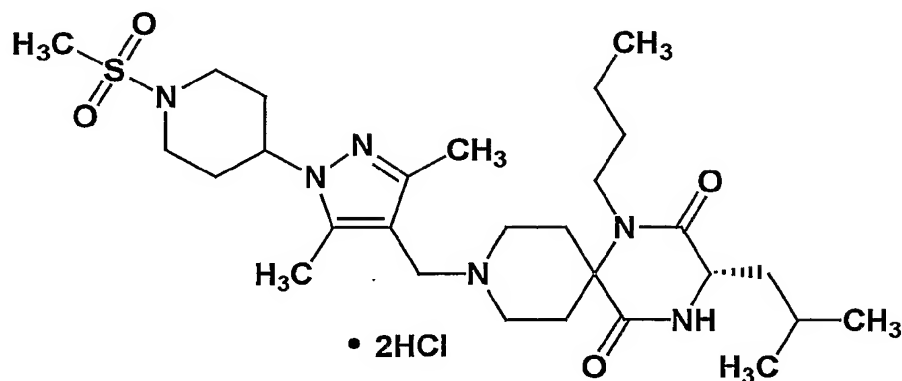


TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.56 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.42 (m, 8H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.86-1.28 (m, 7H), 0.98-0.88 (m, 9H)。

#### 実施例 70 (35)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - メチルスルホニルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



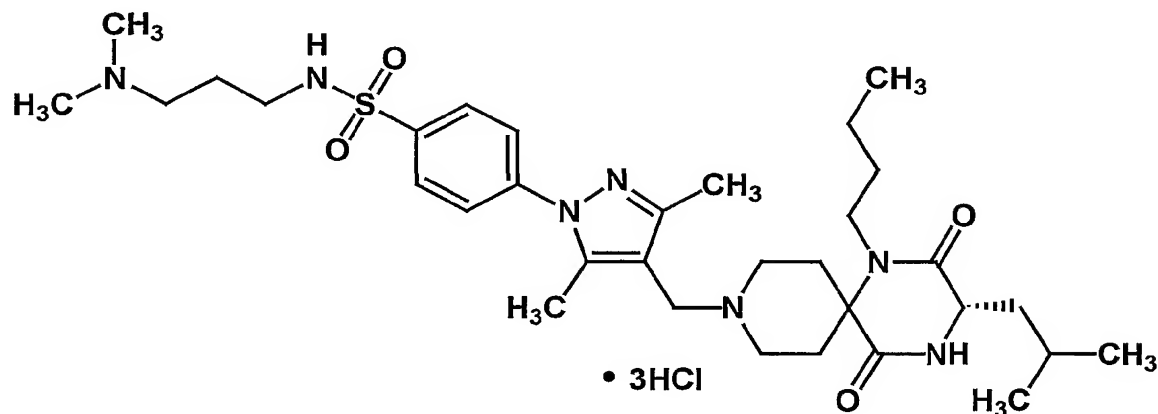
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.46 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 3.60-3.42 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24-1.98 (m, 6H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

5

### 実施例 70 (36)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プ  
ロピルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1,  
10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩

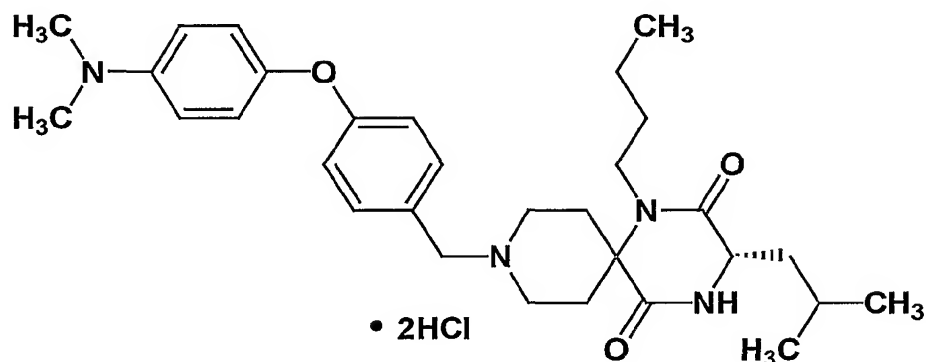


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10  
0 : 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.02 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.00-1.28 (m, 9H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

実施例 70 (37)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニルオキシ) フェニルメ  
 チル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



5

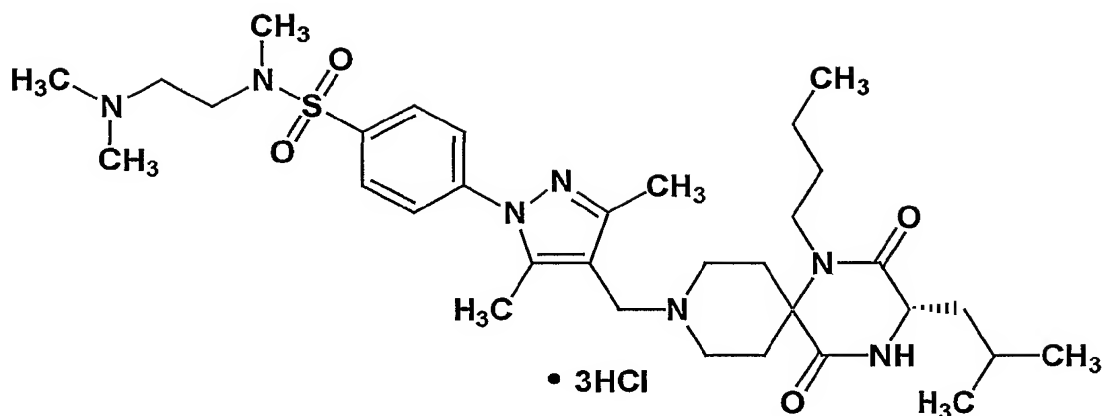
TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.68-7.60 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

10

実施例 70 (38)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N - メチル - N - (2 - (N', N'  
 15 - ジメチルアミノ) エチル) アミノスルホニルフェニル) ピラゾール - 4 -  
 イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸  
 塩

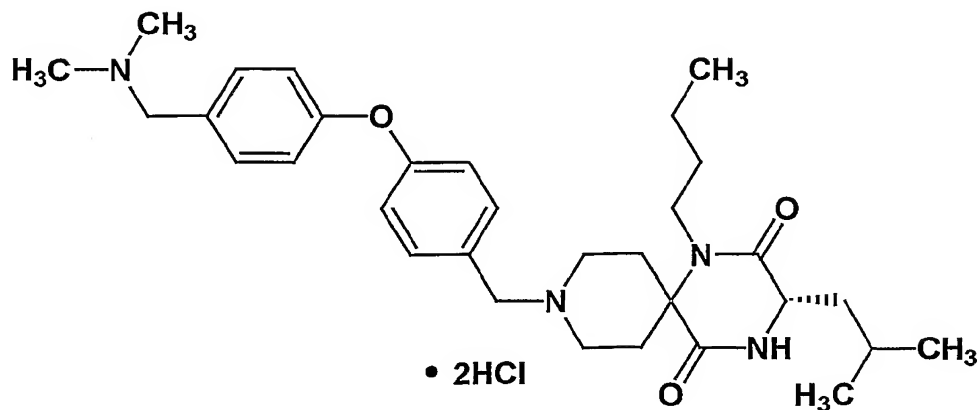


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 5 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 70 (39)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (4 - ((N, N - ジメチルアミノ) メチル) フェニルオキシ)  
 フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2  
 塩酸塩

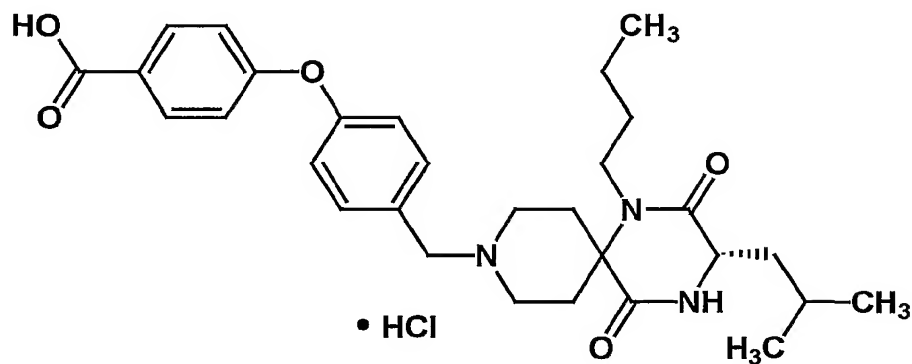


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.10 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.54-  
 5 3.38 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.88-1.25 (m, 7H), 1.02-0.89 (m, 9H)。

#### 実施例 70 (40)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 10 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



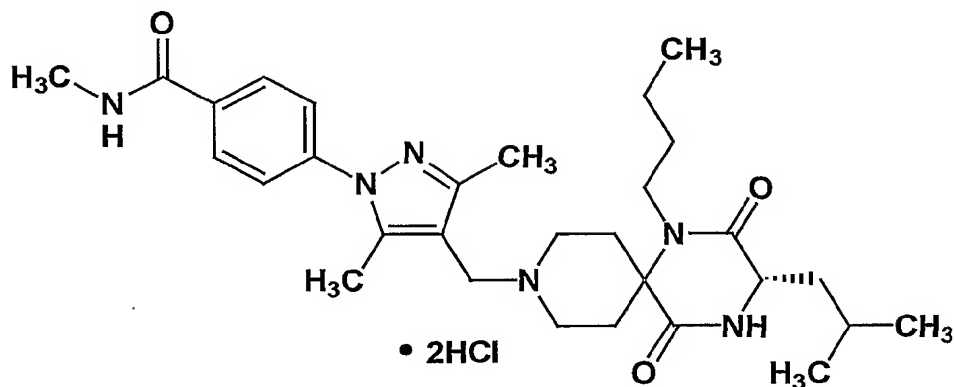
TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.7  
 15 Hz, 2H), 7.05 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84-  
 3.64 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.90-1.44 (m,  
 5H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

#### 実施例 70 (41)

20 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

9- (3, 5-ジメチル-1- (4-メチルアミノカルボニルフェニル) ピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

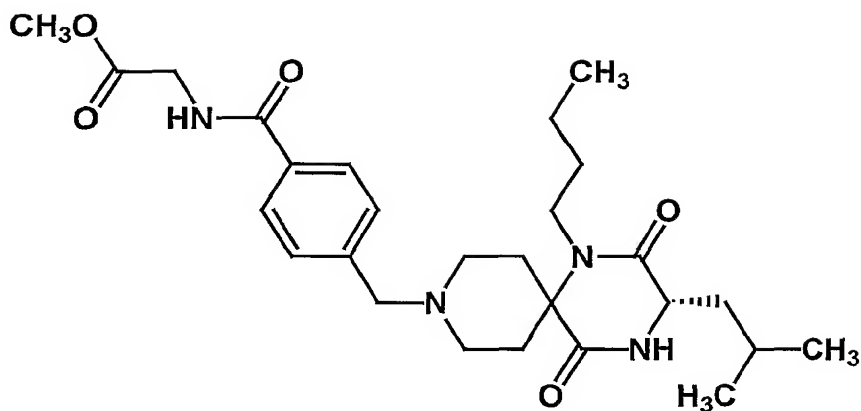


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.70-3.42 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.92-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 70 (42)

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) -9- (4- ( (メトキシカルボニル) メチルアミノカルボニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



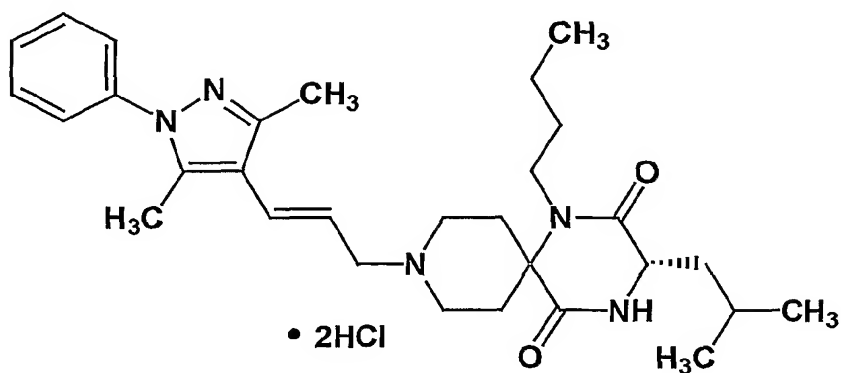
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.70 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 4.26 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 3.00-2.48 (m, 8H), 2.26-1.20 (m, 7H), 0.99-0.94 (m, 9H)。

5

#### 実施例 70 (43)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 E - プロペニル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2

10 塩酸塩

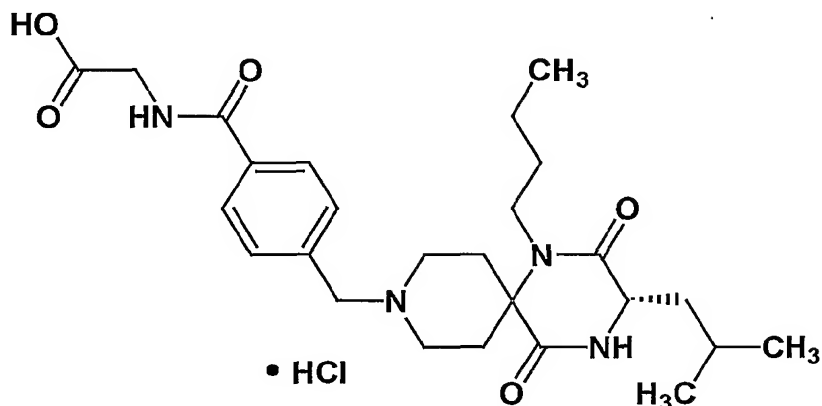


NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.56-7.32 (m, 5H), 6.54 (m, 1H), 6.38 (brs, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76-2.90 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14-1.22 (m, 11H), 1.00-0.86 (m, 9H)。



実施例 7 1

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
 9 - (4 - (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1,  
 5 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



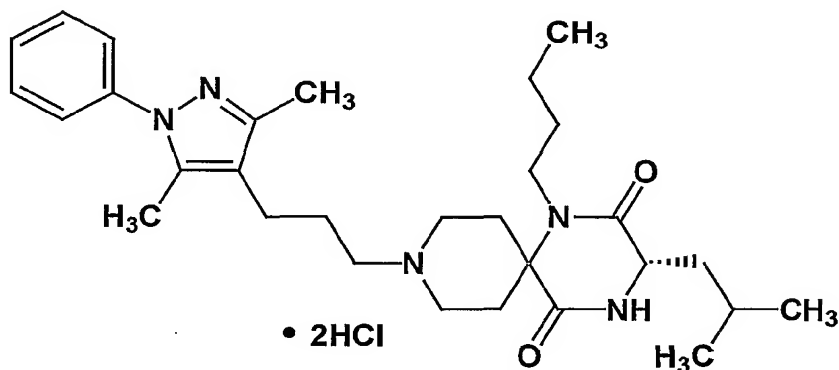
実施例 7 0 (4 2) で製造した化合物 (1 0 6 m g) のメタノール (3 m  
 1) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 m l) を加えた。反応混合物  
 を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジオキサンに溶解さ  
 10 せた。この溶液に、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を濃  
 縮し、得られた残渣にジオキサンを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られ  
 た残渣をエーテル洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (6  
 2 m g) を得た。

T L C : R f 0.28 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.99 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H),  
 4.11 (s, 2H), 4.02 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H),  
 2.48-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.88-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H),  
 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

実施例 7 2

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) -  
9 - (3 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) プロ  
ピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



5

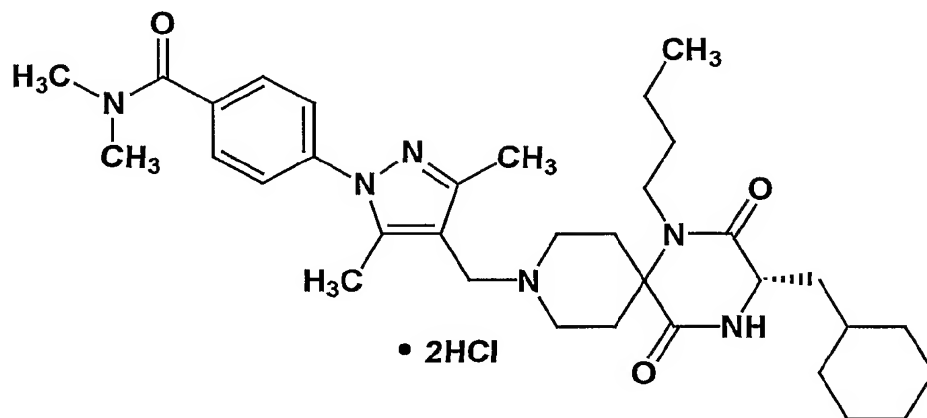
実施例 7 0 (4 3) で製造した化合物 (8 5 m g) をメタノール (1 0 m  
1) 溶液に、5 % パラジウム炭素 (1 0 m g) を加えた。反応混合物を水素  
ガス雰囲気下、室温で 2 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名)  
を用いて、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
10 マトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 5 : 1) によって精製した。  
得られた化合物のメタノール溶液に、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。  
反応混合物を濃縮し、得られた残渣をエーテル洗浄し、乾燥し、以下の物性  
値を有する本発明化合物 (2 3 m g) を得た。

T L C : R f 0.18 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70-7.50 (m, 5H), 4.03 (dd J= 7.2, 4.2 Hz, 1H), 3.86-3.68 (m,  
2H), 3.66-3.40 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.74-2.48 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s,  
3H), 2.28-1.98 (m, 4H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.6 Hz,  
3H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H)。

20 実施例 7 3

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
 -(3,5-ジメチル-1-(4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)  
 フェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.  
 5]ウンデカン・2塩酸塩



5

参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (2) で製造した化  
 合物を、3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、[4-(4-  
 ホルミル-3,5-ジメチルピラゾリル)フェニル]-N,N-ジメチル  
 カルボキサミドを用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有  
 する本発明化合物を得た。

10

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 4.05 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.46-3.34 (m,  
 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32-  
 2.14 (m, 2H), 1.82-1.16 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

15

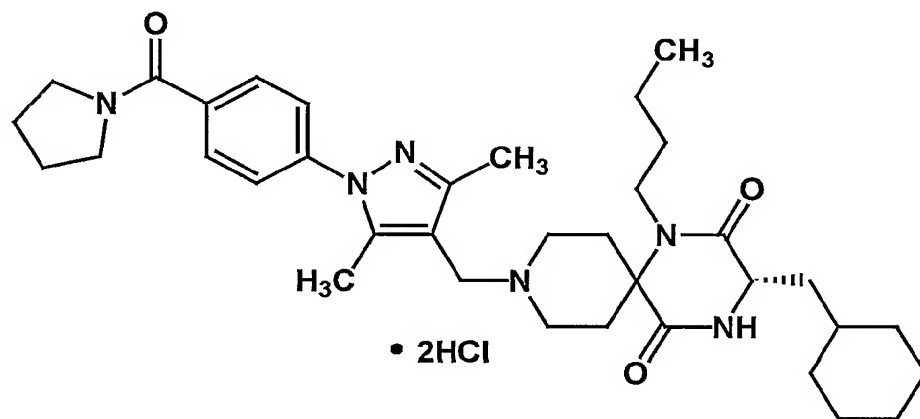
#### 実施例 73 (1) ~ 73 (41)

[4-(4-ホルミル-3,5-ジメチルピラゾリル)フェニル]-N,  
 N-ジメチルカルボキサミドの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用い

て、実施例 7 3 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

### 実施例 7 3 (1)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
5 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フ  
ェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・2 塩酸塩

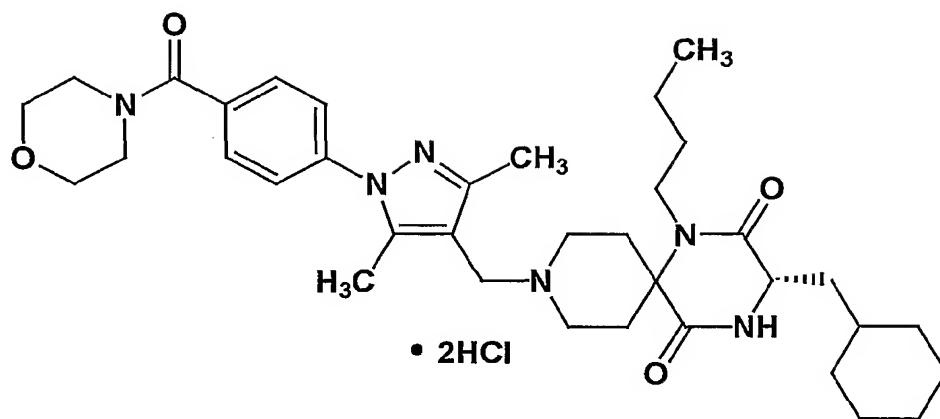


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.56-3.44 (m,  
2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.50-2.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.10-1.88 (m,  
4H), 1.88-1.10 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 5H)。

### 15 実施例 7 3 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フ  
ェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・2 塩酸塩



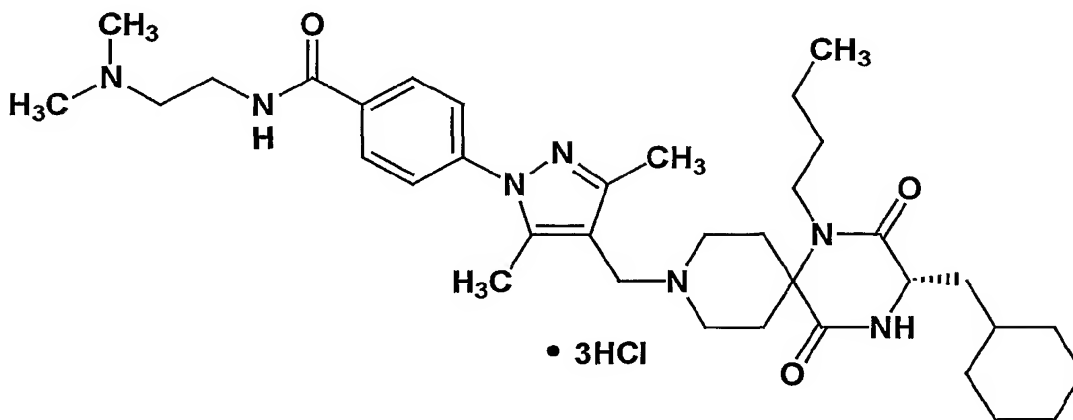
TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.65-7.56 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H),  
3.96-3.30 (m, 14H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 2H),

5 1.84-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 73 (3)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチ  
ルアミノカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4,  
10 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



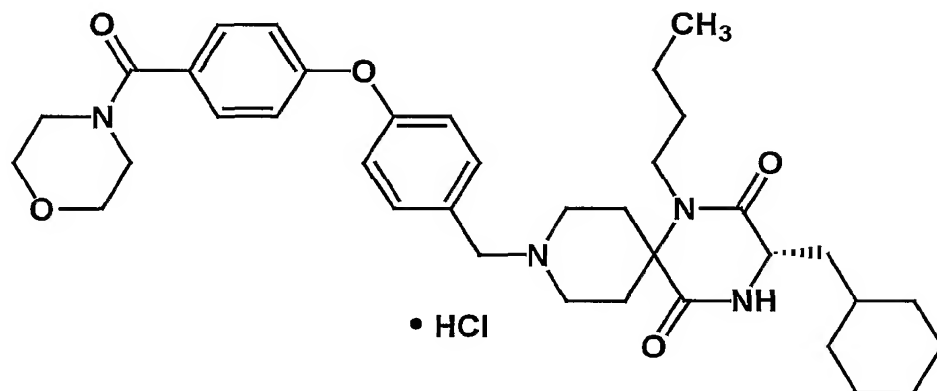
TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.79 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 2H), 3.41 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

5

### 実施例 7 3 (4)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



10

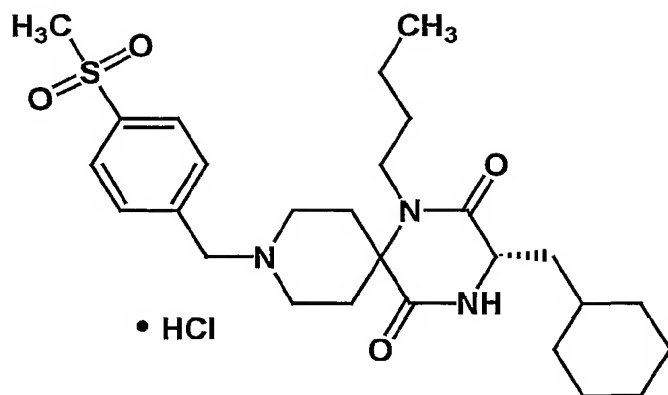
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.34 (m, 14H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.81-1.10 (m, 15H), 1.04-0.84 (m, 5H)。

15

### 実施例 7 3 (5)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - メチルスルホニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H),

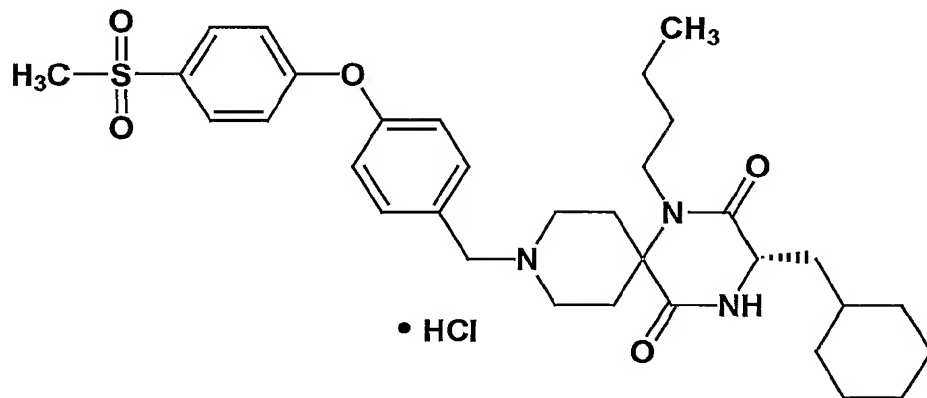
4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.15 (s, 3H),

5 2.56-2.38 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 73 (6)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (4 - (4 - メチルスルホニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1,

10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

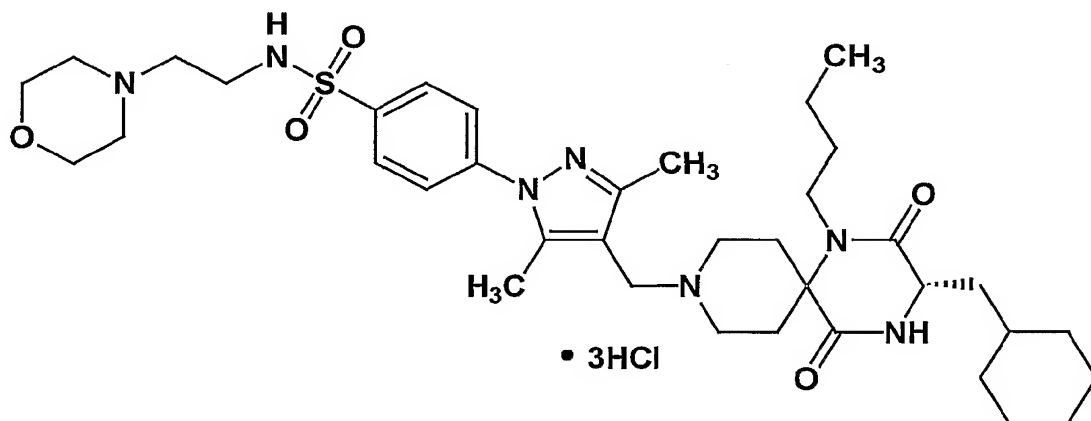
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m,

4H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.58-3.34 (m, 4H),

3.12 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

### 実施例 7 3 (7)

- 5 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル アミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



- 10 T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12-4.01 (m, 3H), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.65-3.40 (m, 6H), 3.40-3.16 (m, 6H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

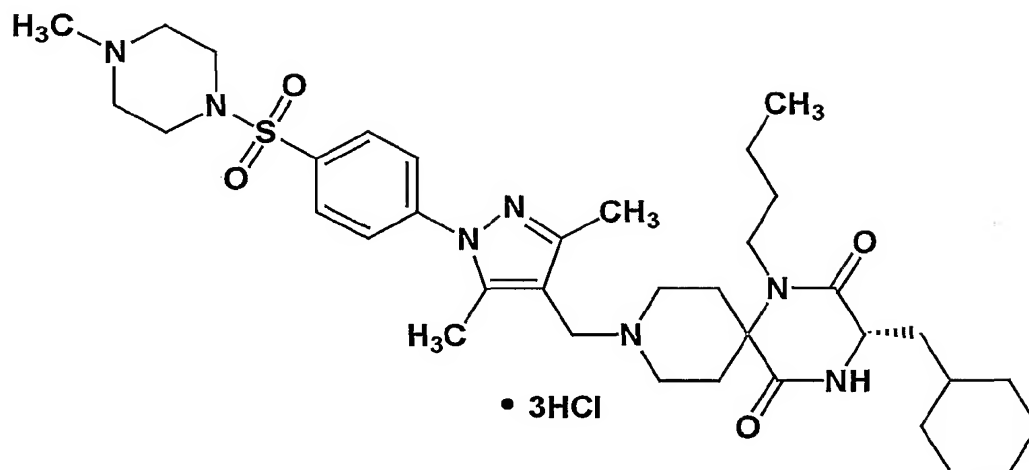
15

### 実施例 7 3 (8)

- (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ



スピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



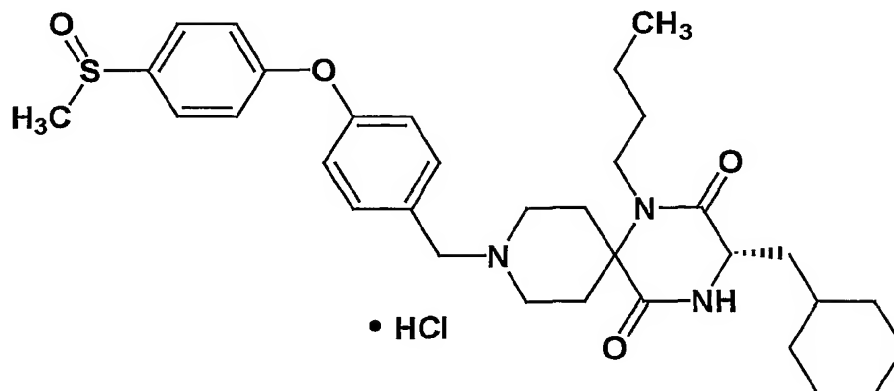
TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),

5 4.08-3.95 (m, 3H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 6H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 73 (9)

10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
- (4 - (4 - メチルスルフィニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



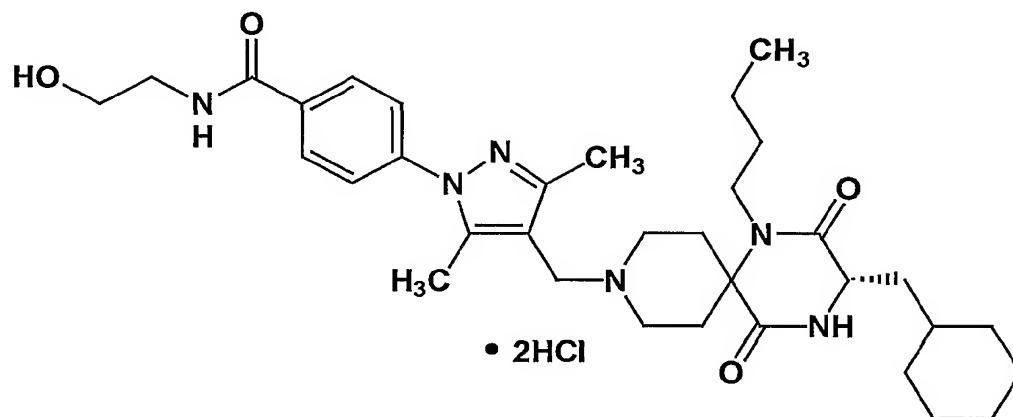
T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

5

### 実施例 73 (10)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



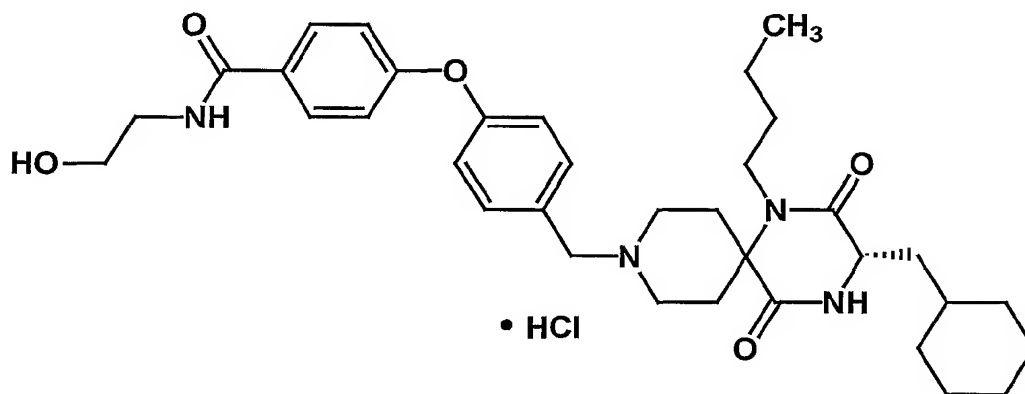
T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 3.66-3.42 (m, 6H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

15

### 実施例 73 (11)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
 (4-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル)フェニルオキシ)  
 フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩  
 酸塩



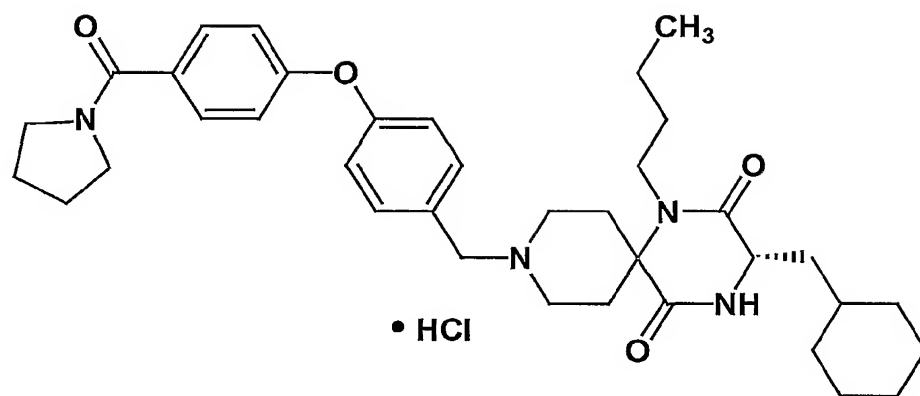
5

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.0 Hz, 2H),  
 10 3.42-3.34 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

### 実施例 73 (12)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-  
 15 (4-(4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニルオキシ)フェ  
 ニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

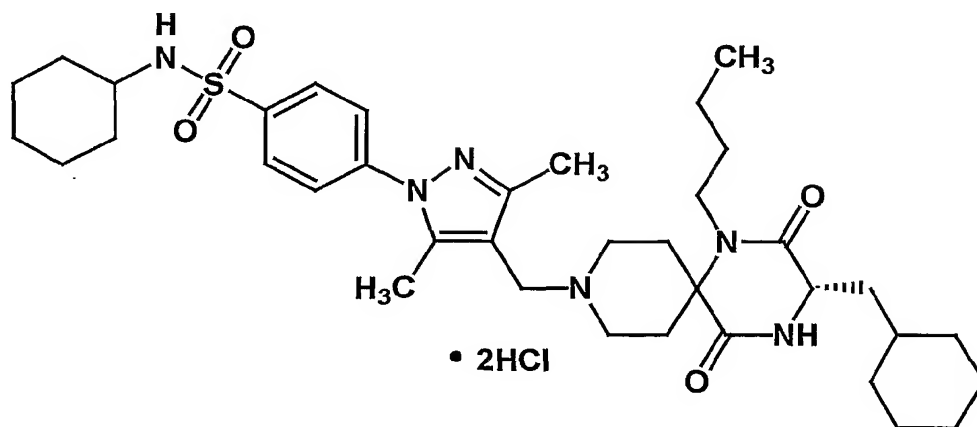


TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 8H), 2.48-2.08 (m, 4H), 2.04-1.08 (m, 19H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.04-0.84 (m, 2H)。

### 实施例 7 3 (1 3)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
10 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (シクロヘキシルアミノスルホニル) フ  
ェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・2 塩酸塩



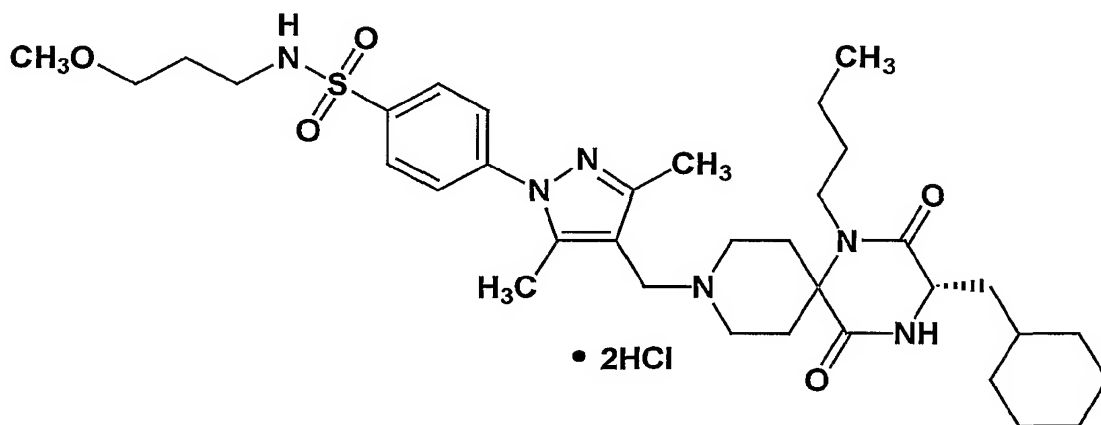
T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.44 (m,  
2H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.08 (m, 2H),

5 1.82-1.06 (m, 25H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 7 3 ( 1 4 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 3 - メトキシプロピルアミノスルホニ  
10 ル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピ  
ロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

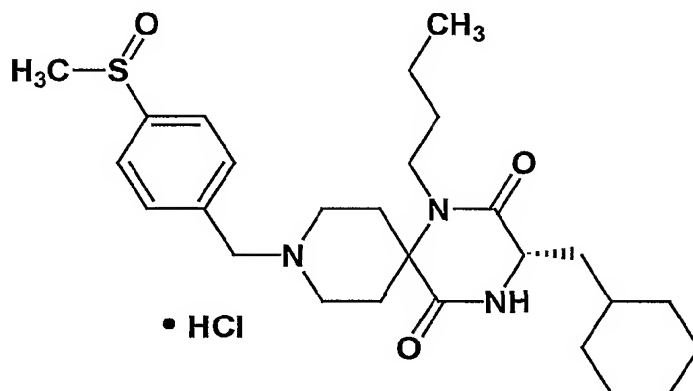


T L C : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
15 4.05 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.46 (m,  
4H), 3.39 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.98 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 2.72-2.56 (m, 2H),  
2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 7 3 ( 1 5 )

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (4 - メチルスルフィニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピ  
 ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

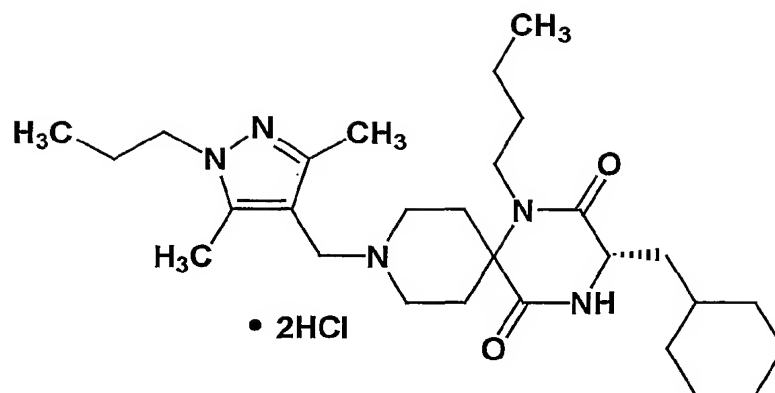


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H),  
 4.05 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.83 (s, 3H),  
 2.54-2.34 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H),  
 1.06-0.86 (m, 2H)。

10

#### 実施例 73 (16)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (3, 5 - ジメチル - 1 - プロピルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1,  
 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

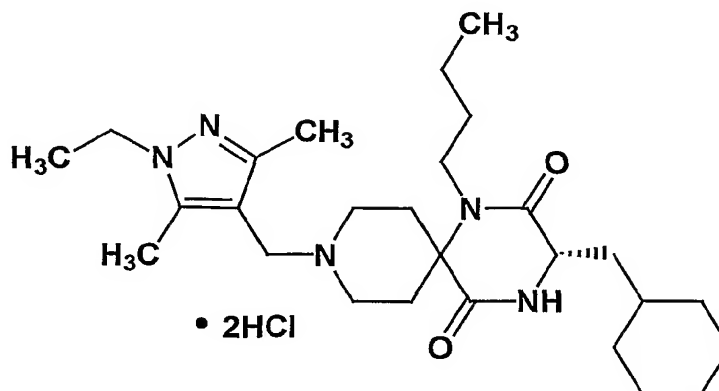


T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.28 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.60-3.38 (m, 4H), 2.62-2.32 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 17H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.06-0.86 (m, 2H)。

### 実施例 7 3 (17)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - エチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



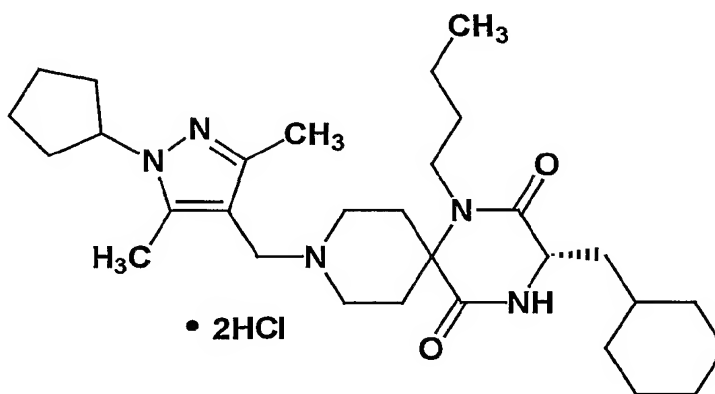
T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.34-4.20 (m, 4H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m,

2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.82-1.08 (m, 18H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 7 3 (1 8)

- 5 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロペンチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



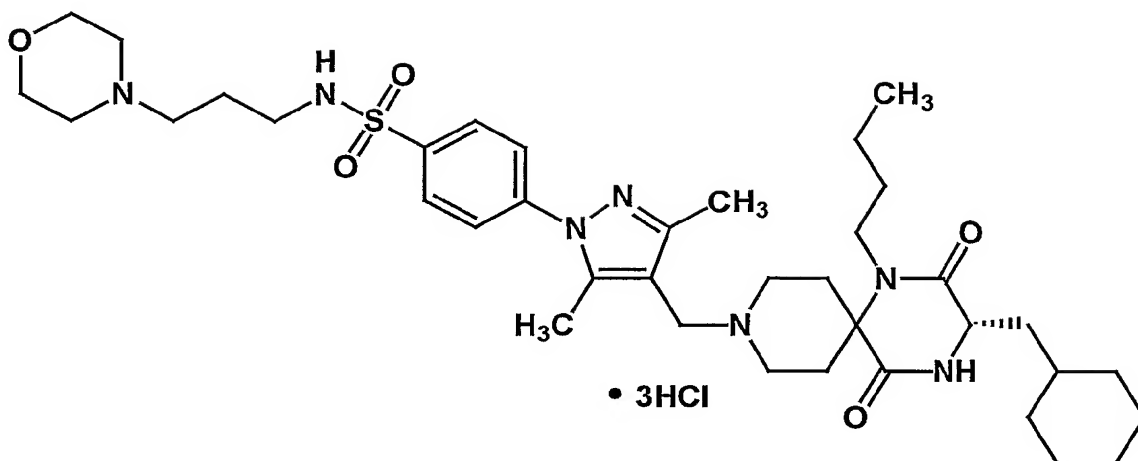
T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  5.02-4.82 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36-1.08 (m, 25H), 1.04-0.84 (m, 5H)。

### 実施例 7 3 (1 9)

- 15 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩





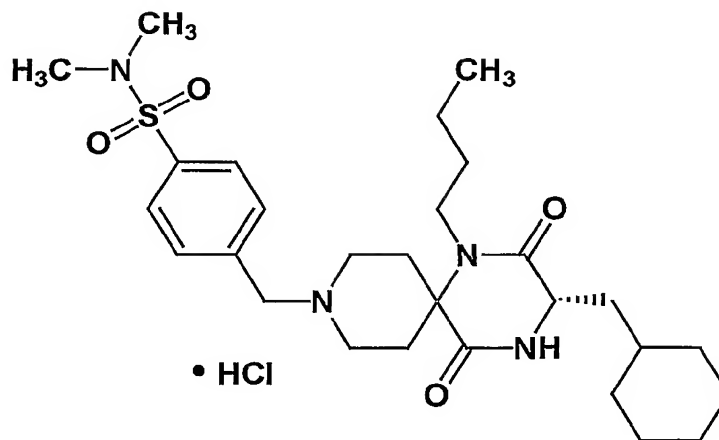
TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),

5 4.10-4.00 (m, 3H), 4.00-3.00 (m, 16H), 2.65-2.10 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H),  
2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.15 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 7.3 (20)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
10 - (4 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

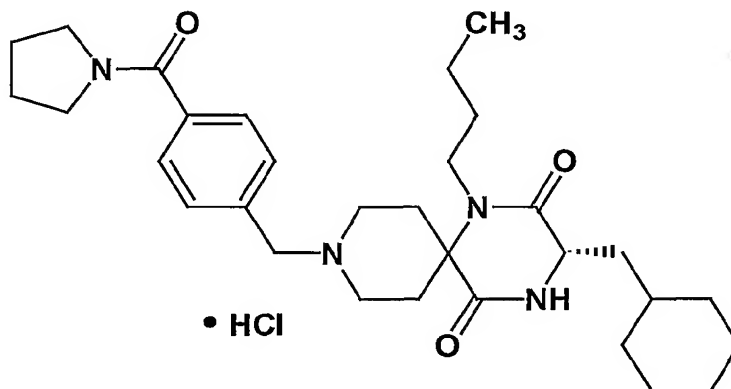


TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H),  
4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.71 (s, 6H),  
2.56-2.36 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.08-0.85 (m, 2H), 0.95 (t,  
5 J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 7 3 (2 1)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
10 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン ・ 塩酸塩



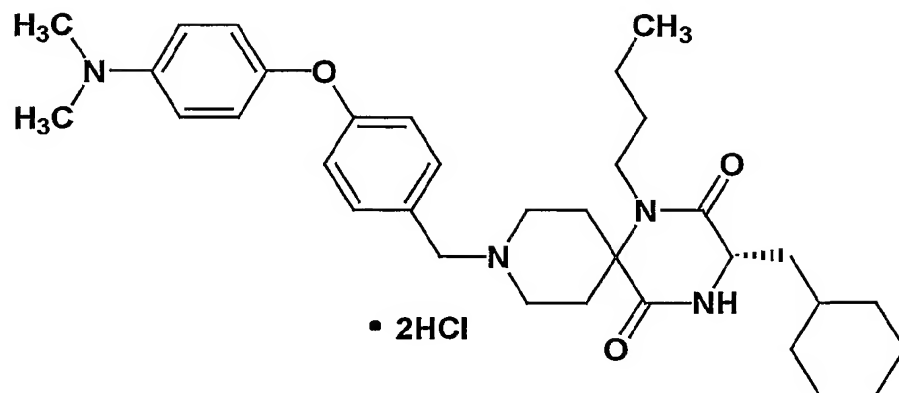
TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.68 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.60 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.55-3.34 (m,  
15 4H), 3.45 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.27-2.07 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 4H),  
1.83-1.10 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 7 3 (2 2)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
20 - (4 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニルオキシ) フェニルメチル

ル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

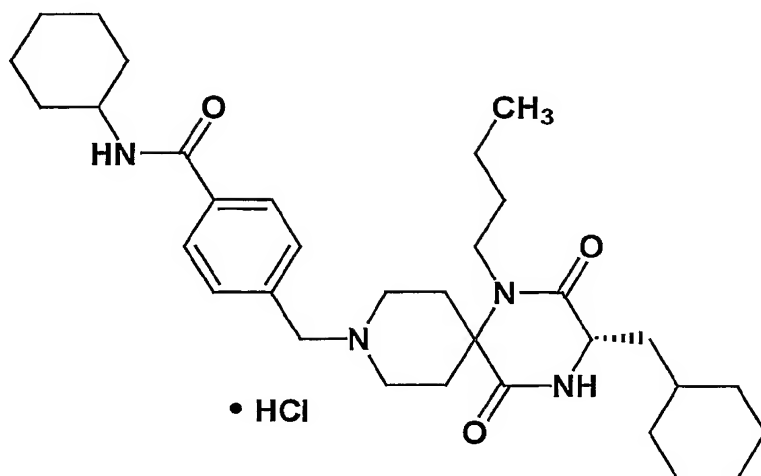


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70-7.62 (m, 4H), 7.22 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.80-1.14 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 73 (23)

10 (3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(シクロヘキシルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

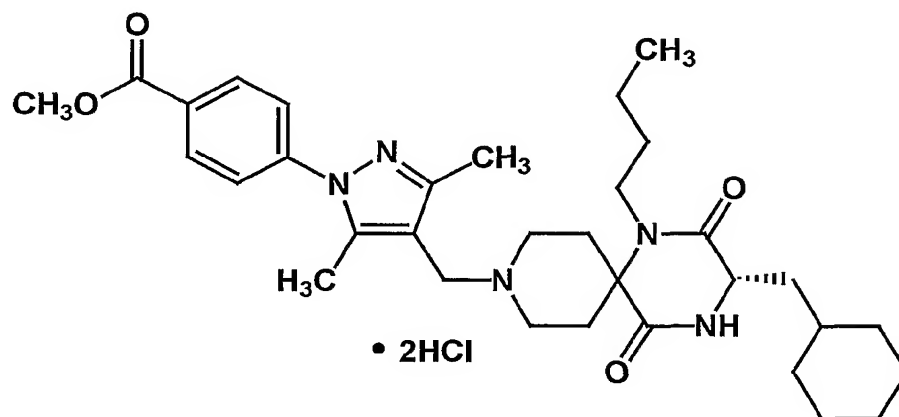
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 3H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 2.00-1.10 (m, 25H), 1.04-0.86 (m, 5H)。

5

### 実施例 7 3 ( 2 4 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - メトキシカルボニルフェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン .

10 2 塩酸塩



T L C : R f 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

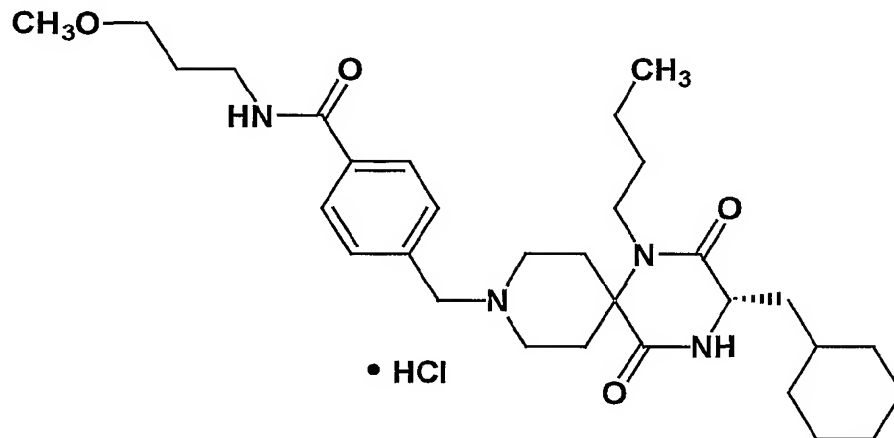
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94-3.45 (m, 6H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.85-1.10 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

15

### 実施例 7 3 ( 2 5 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9

— (4 — (3 — メトキシプロピルアミノカルボニル) フェニルメチル) — 1, 4, 9 — トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

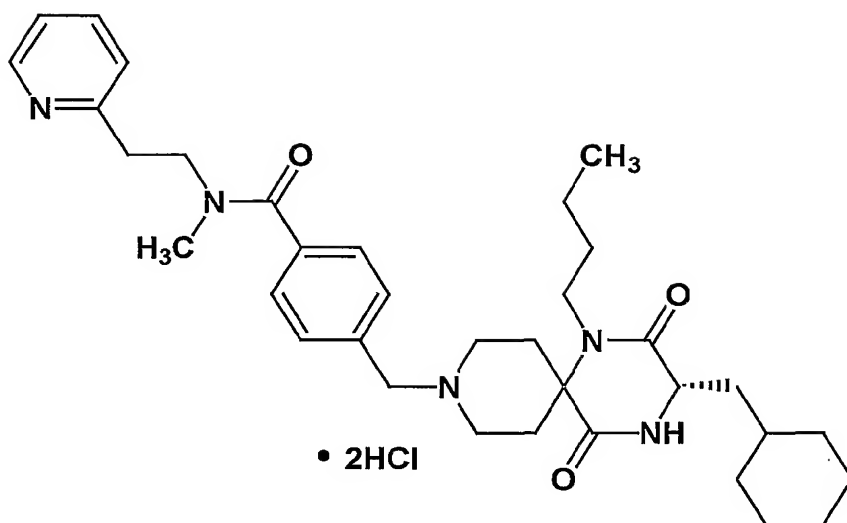


TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 10H), 3.35 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 15H), 1.04-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 73 (26)

(3S) — 1 — ブチル — 2, 5 — ジオキソ — 3 — シクロヘキシルメチル — 9 — (4 — (N — メチル — N — (2 — (ピリジン — 2 — イル) エチル) アミノカルボニル) フェニルメチル) — 1, 4, 9 — トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

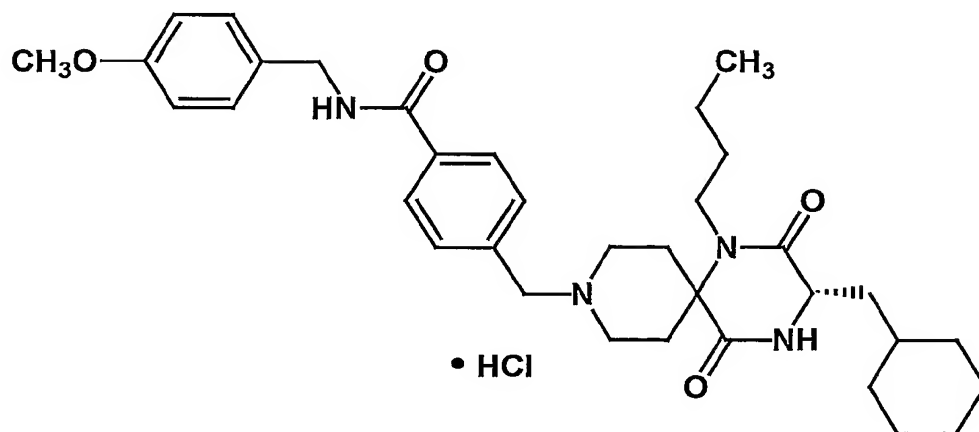


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.81 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16-7.94 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.06-3.70 (m, 5H), 3.60-3.36 (m, 6H),  
 5 3.09 (s, 3H), 2.72-2.42 (m, 2H), 2.26-2.02 (m, 2H), 1.84-1.14 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

### 実施例 73 (27)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 10 - (4 - (4 - メトキシフェニル) メチルアミノカルボニル) フェニルメ  
 チル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

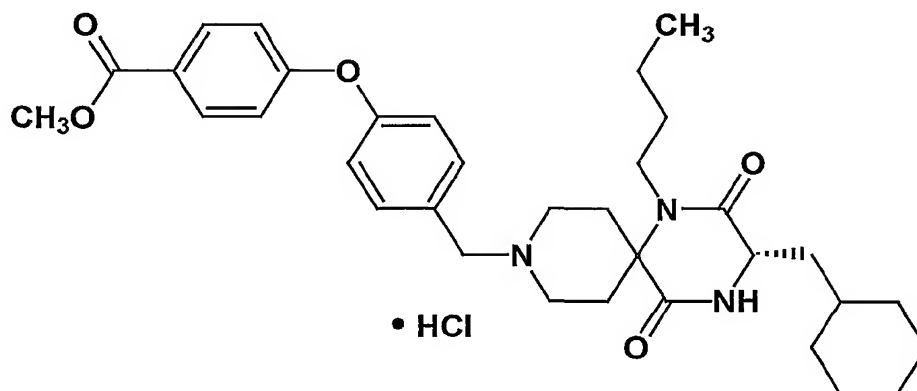


T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 7 3 ( 2 8 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 - ( 4 - ( 4 - メトキシカルボニルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1 ,  
 10 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



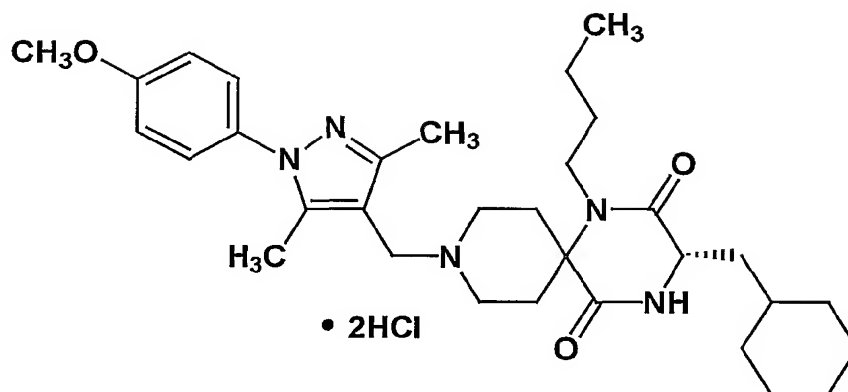
T L C : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.84-1.08 (m, 15H), 1.06-0.86 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 7 3 ( 2 9 )

( 3 S ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 20 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピラゾール - 4 - イ

ルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

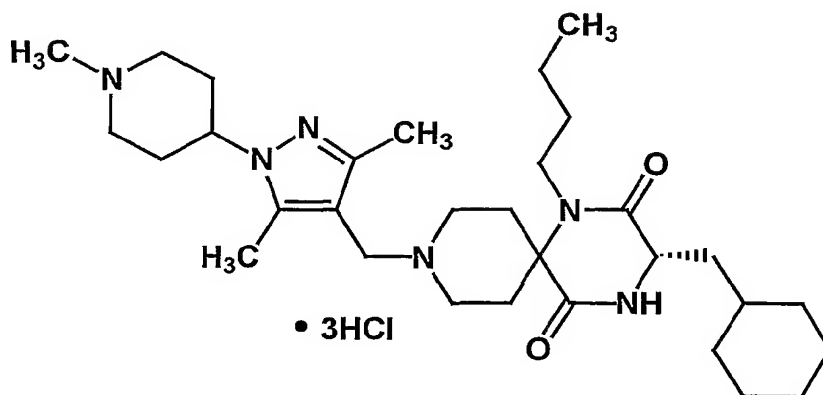


TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H),  
 5 4.06 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.40 (m, 4H),  
 2.68-2.48 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.84-1.12 (m, 15H),  
 1.06-0.84 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 73 (30)

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 -  
 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール  
 ル - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・  
 3 塩酸塩



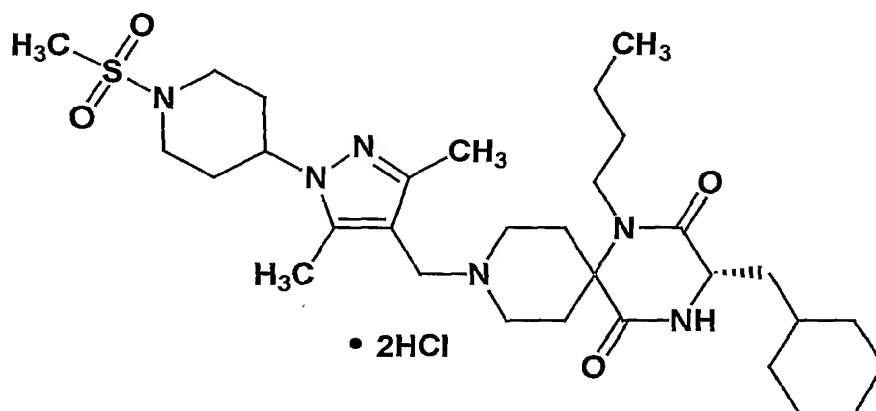


TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.58 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H),  
3.86-3.42 (m, 8H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.50-2.26 (m,  
2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 4H), 1.82-1.06 (m, 15H), 1.02-0.86 (m,  
5 5H)。

### 実施例 73 (31)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
- (3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - メチルスルホニルピペリジン - 4 - イル)  
10 ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン・2 塩酸塩

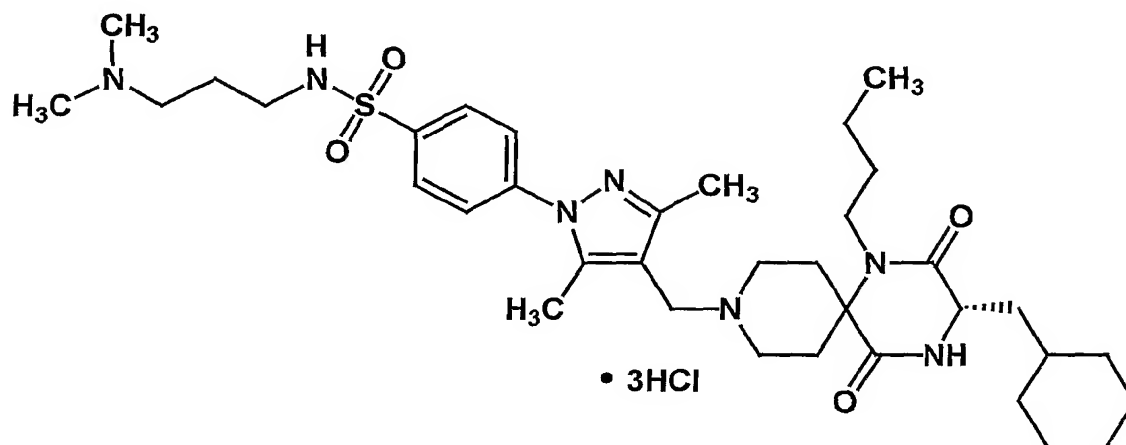


TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.44 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H),  
15 3.92-3.68 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.40 (m,  
2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26-1.96 (m, 6H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m,  
5H)。

### 実施例 73 (32)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



5

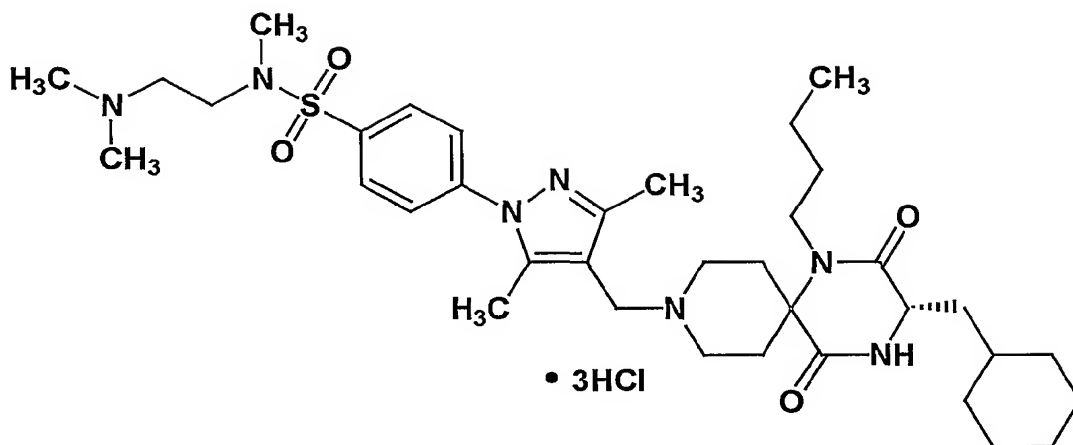
TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H),  
 10 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.04-0.88 (m, 5H)。

#### 15 実施例 73 (33)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N - メチル - N - (2 - (N', N' - ジメチルアミノ) エチル) アミノスルホニルフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸

鹽

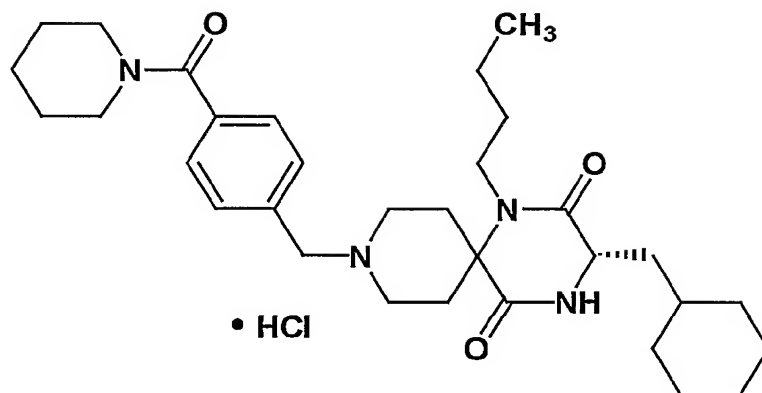


TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.84-1.11 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 5H)。

10 实施例 7 3 (3 4)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

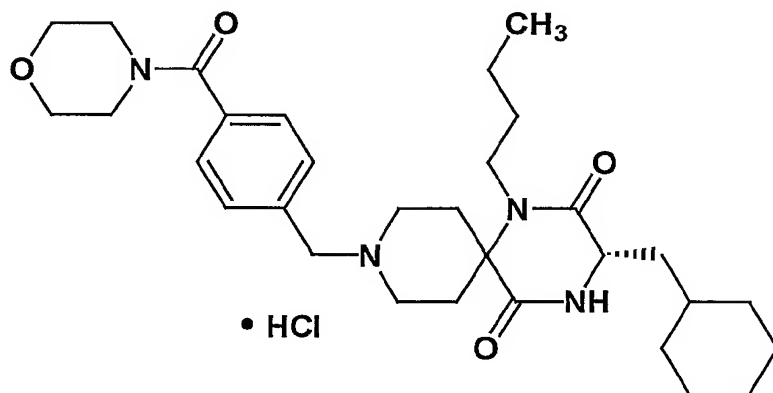


TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.65 (m, 4H), 3.56-3.30 (m, 6H), 2.57-2.36 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 21H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 73 (35)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 10 - (4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



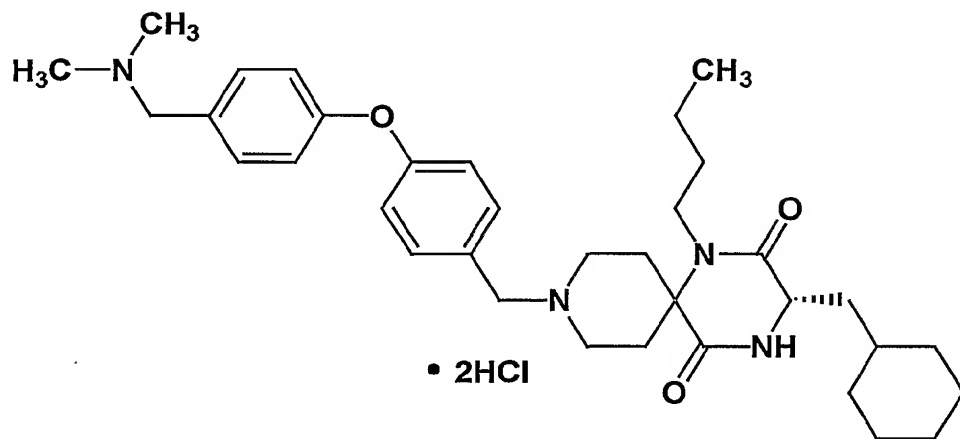
TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),

4.04 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.91-3.55 (m, 8H), 3.55-3.30 (m, 6H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 2H), 1.83-1.08 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 5 実施例 73 (36)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - ((N, N - ジメチルアミノ) メチル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

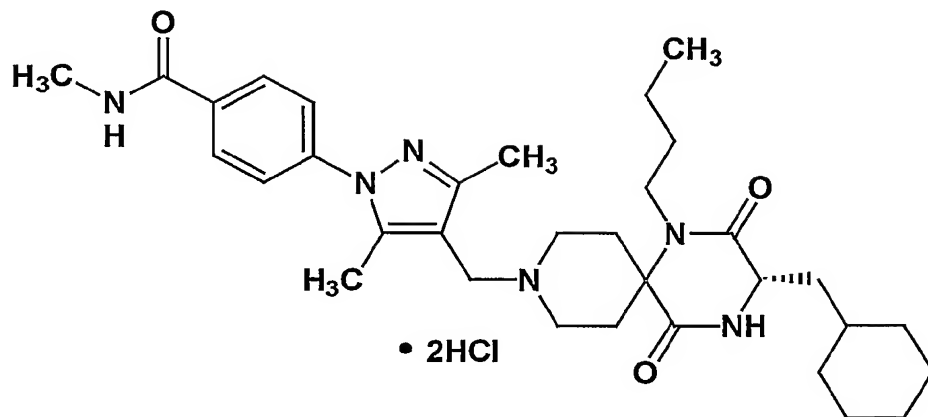
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 15H),

15 1.06-0.88 (m, 5H)。

### 実施例 73 (37)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニル) ピラ

ゾールー 4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

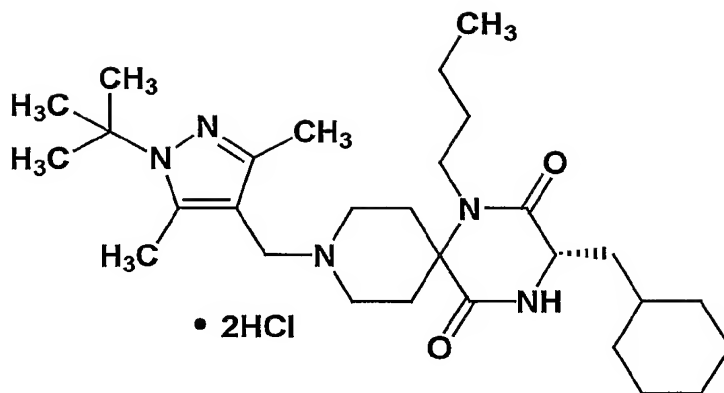


TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.84-1.18 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 73 (38)

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(3, 5-ジメチル-1-(1, 1-ジメチルエチル)ピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

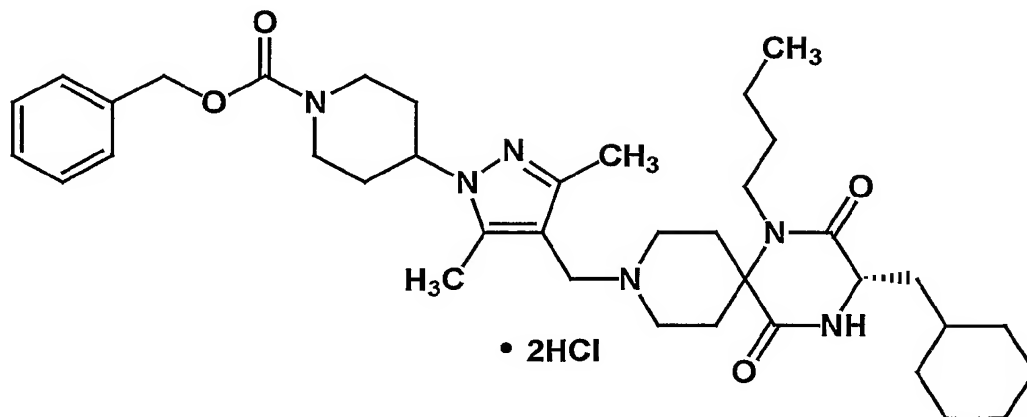


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.25 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H),  
 3.59-3.50 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H),  
 5 2.23-2.10 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 24H), 1.02-0.92 (m, 5H)。

### 実施例 73 (39)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン -  
 10 4 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・2 塩酸塩



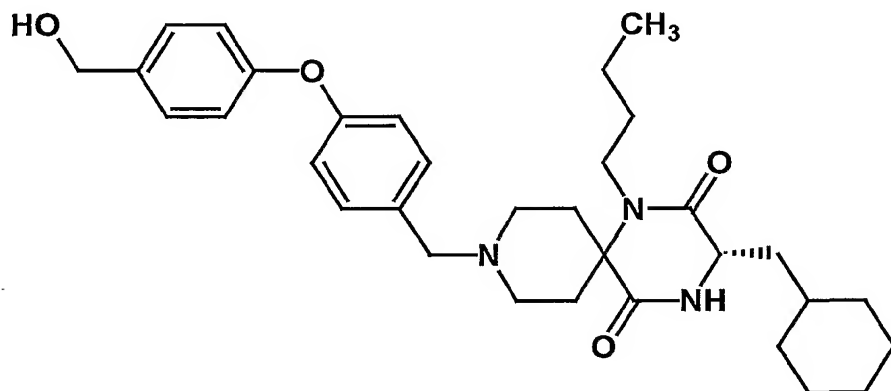
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.39-7.29 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.23-1.95 (m, 6H), 1.80-1.15 (m, 15H), 1.02-0.92 (m, 5H)。

5

### 実施例 7 3 (4 0)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシメチルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.93-2.74 (m, 4H), 2.24-2.04 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.83-1.08 (m, 15H), 1.05-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

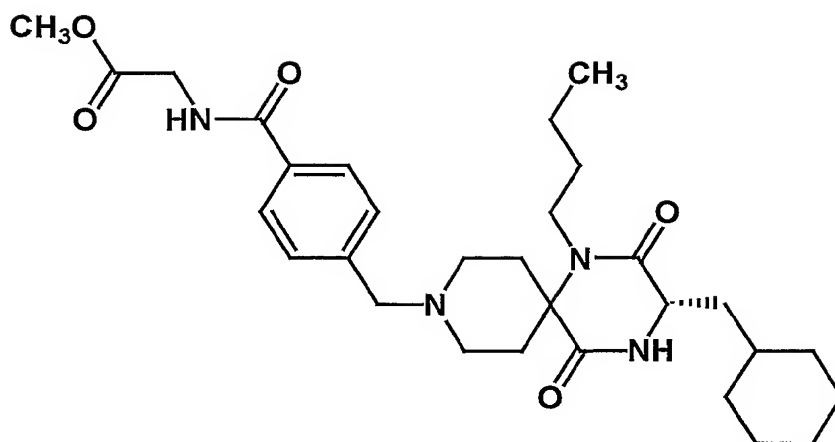
15

### 実施例 7 3 (4 1)

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - ((メトキシカルボニル) メチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

20

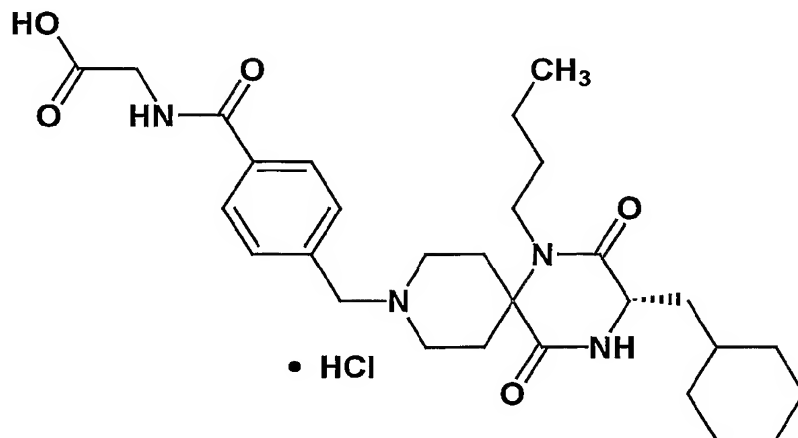




NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.78 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 6.71 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.26 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.54-3.28 (m, 2H), 3.06-2.72 (m, 8H), 2.26-1.10 (m, 15H), 1.06-0.82 (m, 2H),  
 5 0.94 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 4

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
 - (4 - (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
 10 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



実施例 7 0 (4 2) で製造した化合物の代わりに、実施例 7 3 (4 1) で

製造した化合物を用いて、実施例 7 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

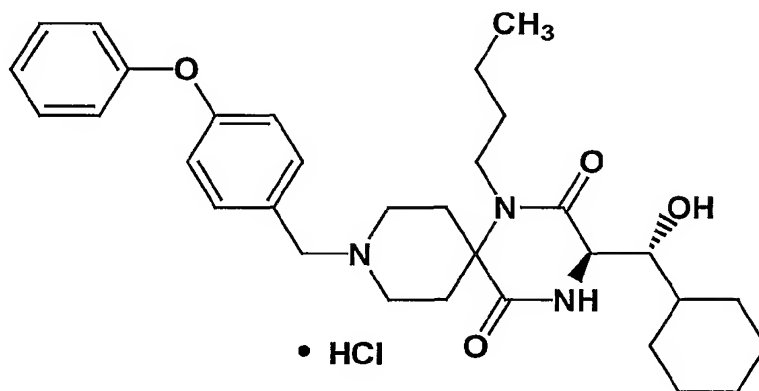
T L C : R f 0.36 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.99 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H),

- 5 4.11 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.56-2.34 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 2H), 1.84-1.16 (m, 15H), 1.06-0.86 (m, 2H) , 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5

- 10 (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - フェニルオキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



- 15 参考例 1 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 1 5 ( 3 ) で製造した化合物を、3 - ホルミル - 6 - フェニルオキシピリジンの代わりに、4 - フェニルオキシベンゾアルデヒドを用いて、実施例 6 8 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.46 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 1H),

- 20 7.07-7.01 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H),

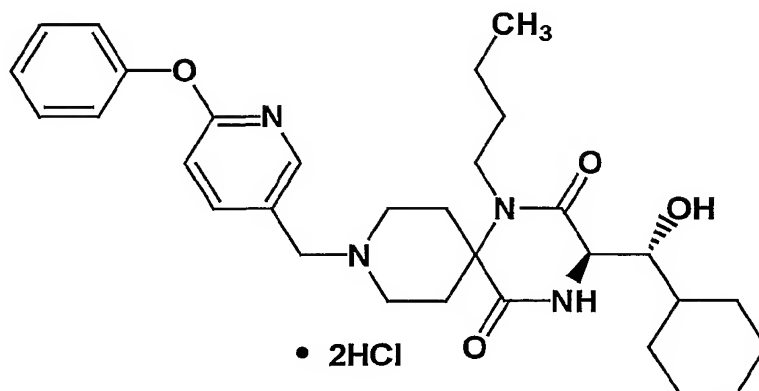
3.60-3.05 (m, 5H), 2.55-1.90 (m, 6H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (1) ~ 75 (71)

- 5      4-フェニルオキシベンゾアルデヒドの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 75 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 75 (1)

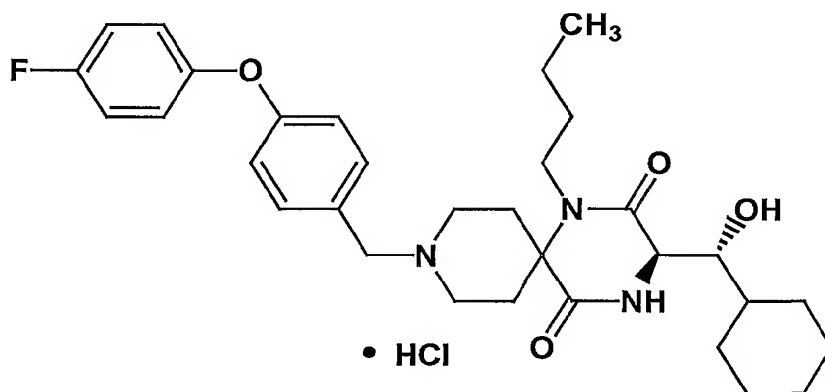
- 10      (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(6-フェニルオキシピリジン-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩



- 15      T L C : R f    0.36 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
          NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.28 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J= 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.55-1.90 (m, 6H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H),  
 20      0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

実施例 7 5 (2)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

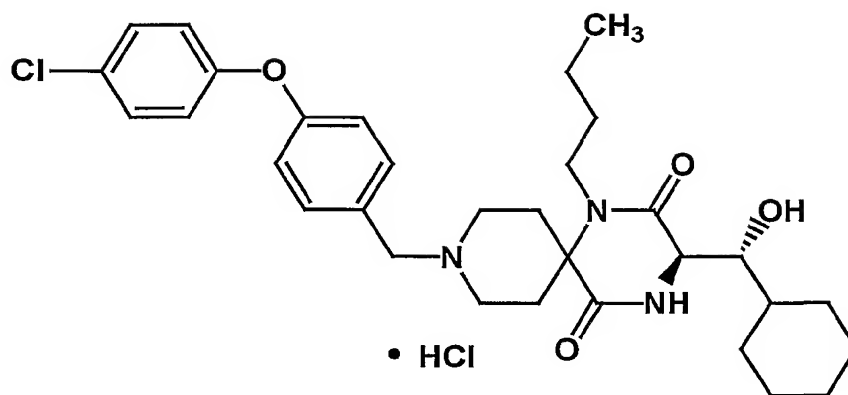


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.14 (dd, J= 9.6, 8.1 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 3H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.54-1.88 (m, 6H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.03-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

実施例 7 5 (3)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

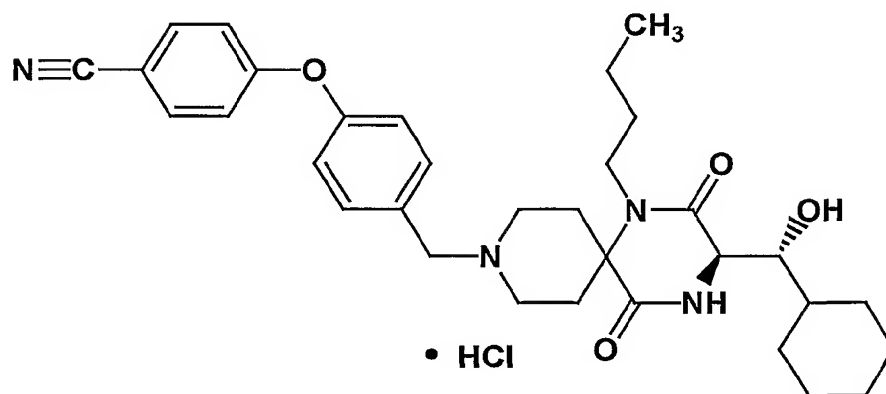


T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.09 (brd, J= 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.32-3.09 (m, 2H), 2.53-1.89 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 (4)

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - シアノフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

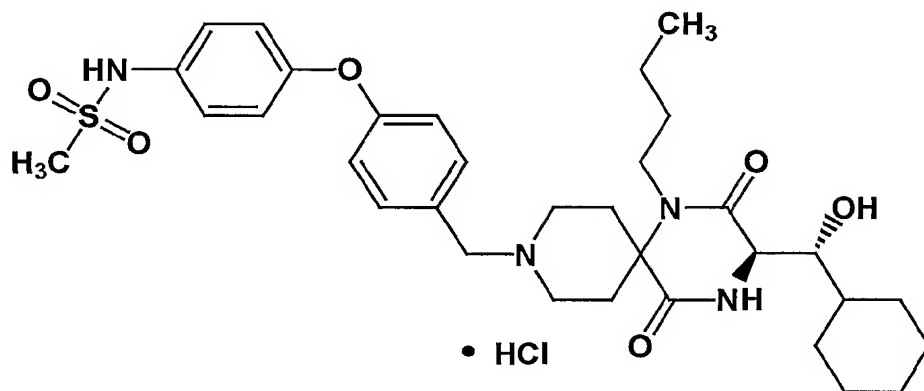
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.54-1.90 (m, 6H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 7 5 (5)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン・塩酸塩



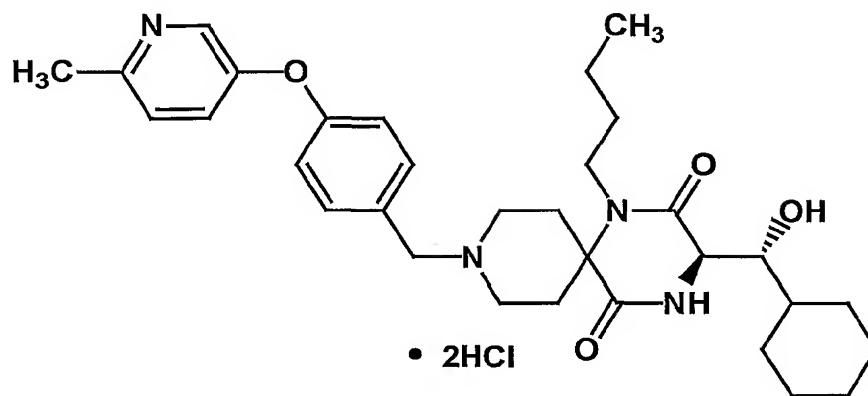
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H),  
 15 3.73 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 (6)

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (6-メチルピリジン-3-イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



5 TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

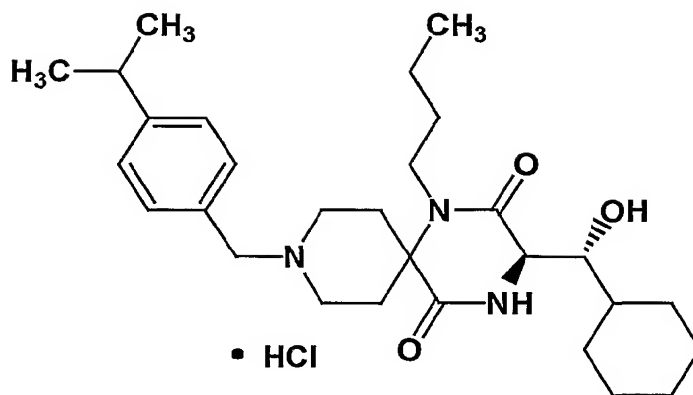
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.35 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2

10 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (7)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (1-メチルエチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

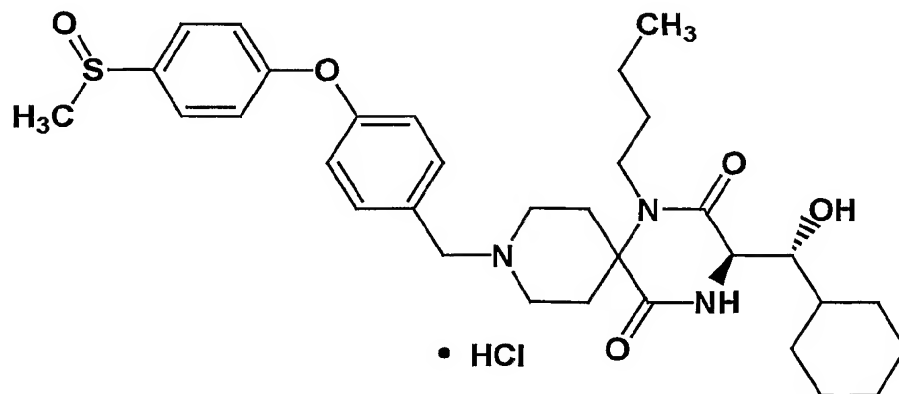


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.95 (quint, J = 6.9 Hz, 1H), 2.50-1.90 (m, 6H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (8)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルスルフィルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



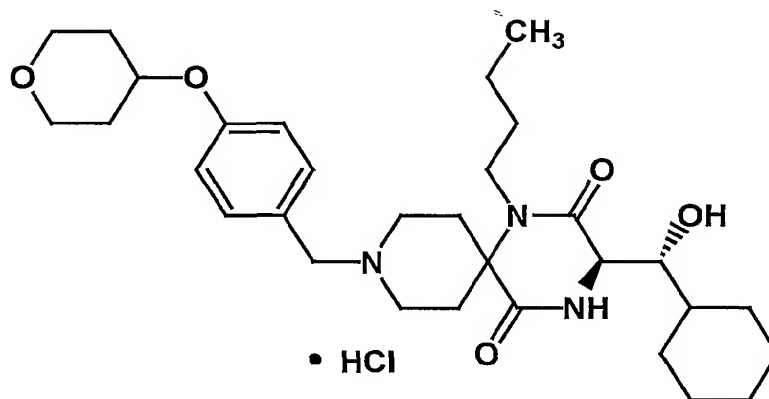
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dt, J= 3.6, 12.6 Hz, 1H), 3.75 (dt, J= 3.6, 12.6 Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.54-2.25 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.49-1.13 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 (9)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



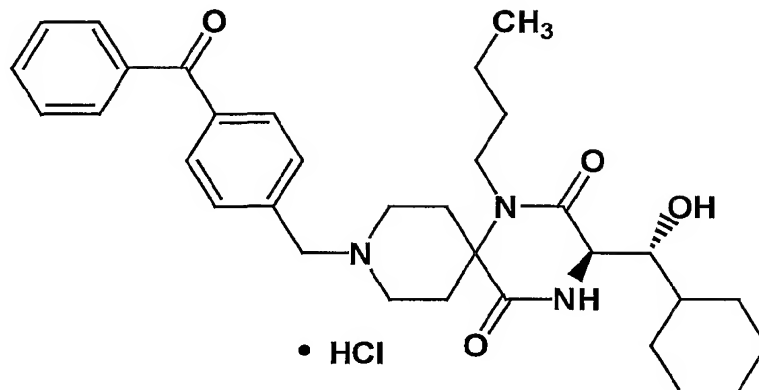
TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.50-1.91 (m, 8H), 1.68-1.65 (m, 7H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 5H)。

#### 実施例 7 5 (10)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - フェニルカルボニルフェニル  
メチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

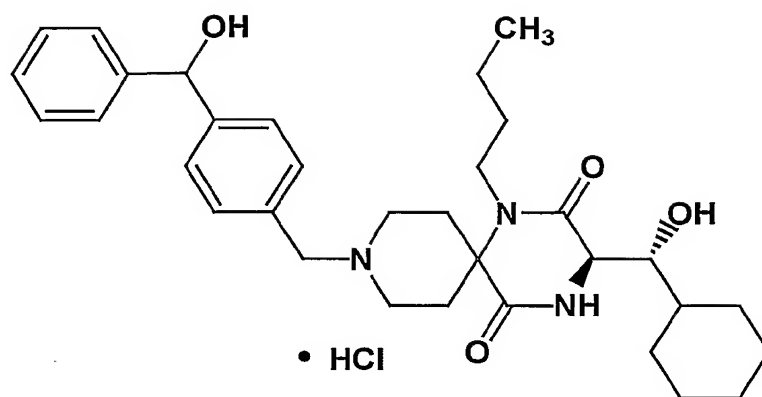


TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.81-7.72 (m, 4H), 7.67 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 3H), 3.33-3.17 (m, 2H), 2.51-2.31 (m, 3H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 5H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 5H)。

#### 10 実施例 75 (11)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (1 - フェニル - 1 - ヒドロ  
キシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン・塩酸塩

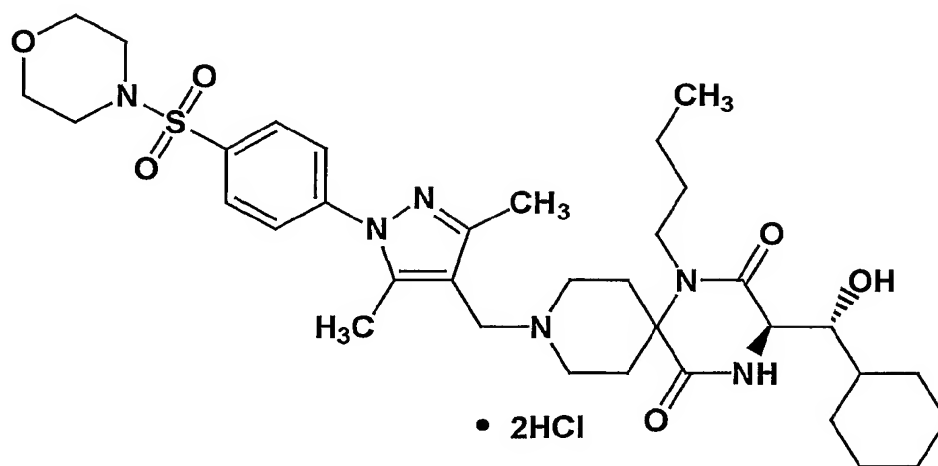


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.20 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H),  
 5 3.45-3.41 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.48-1.91 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 5H),  
 1.44-1.14 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (12)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (モ  
 ルホリン - 4 - イルスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル)  
 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩

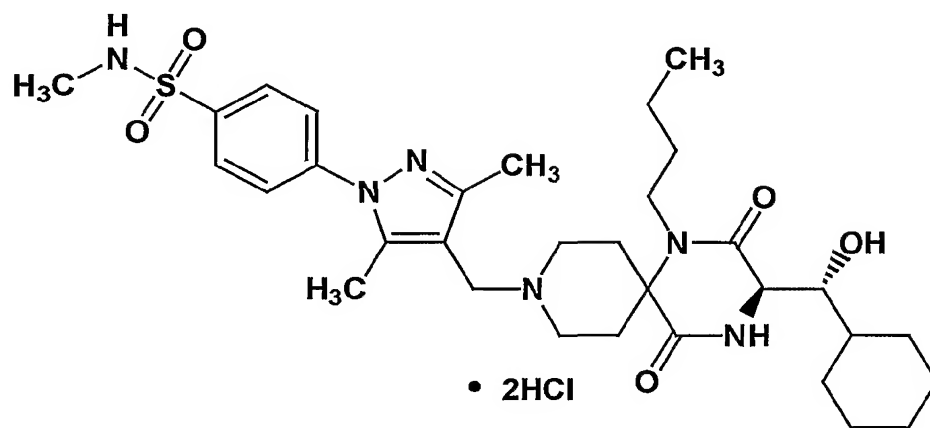


T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.35-3.18 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 4H), 2.66-2.34 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20-1.87 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 7 5 ( 1 3 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - メチルアミノスルホニルフェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

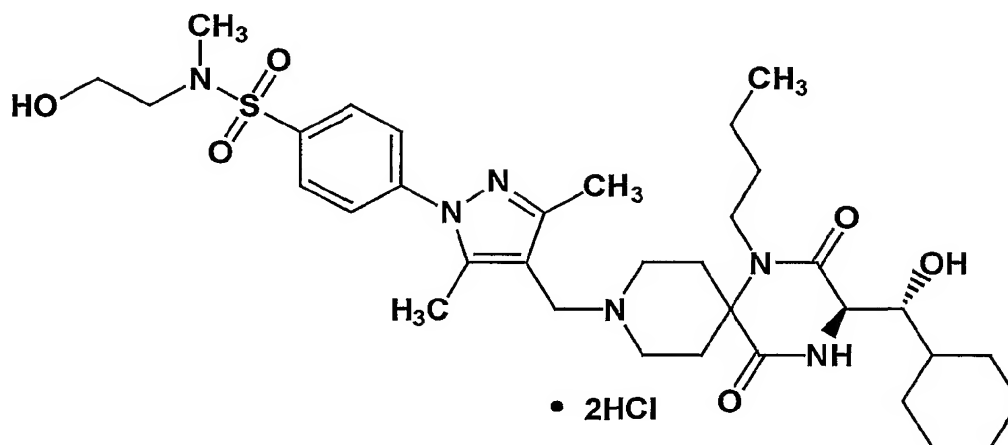


T L C : R f 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.59-2.34 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 5H), 1.45-1.17 (m, 6H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

# 実施例 7 5 ( 1 4 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( N - メチル - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノスルホニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

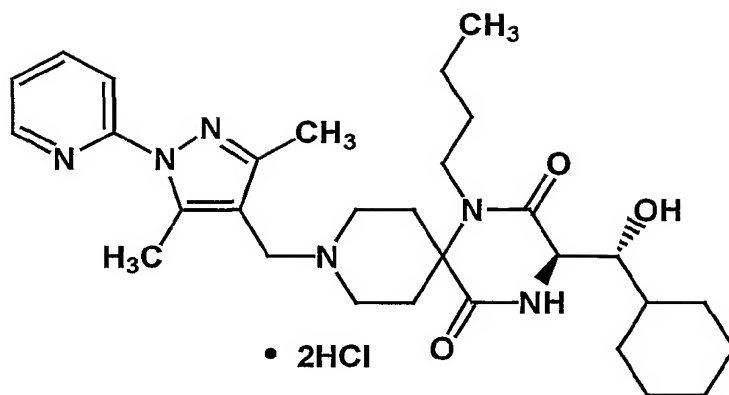


T L C : R f 0.44 ( クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) : δ 7.98 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 7.75 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 4.31 ( s, 2H ),  
 10 4.17 ( d, J = 2.0 Hz, 1H ), 4.04 ( m, 1H ), 3.78 ( m, 1H ), 3.69 ( t, J = 5.7 Hz, 2H ), 3.64-3.50  
 ( m, 3H ), 3.38-3.24 ( m, 2H ), 3.19 ( t, J = 5.7 Hz, 2H ), 2.87 ( s, 3H ), 2.60-2.34 ( m, 3H ),  
 2.47 ( s, 3H ), 2.40 ( s, 3H ), 2.20-1.88 ( m, 3H ), 1.82-1.60 ( m, 5H ), 1.50-1.12 ( m, 6H ),  
 1.04-0.82 ( m, 5H ).

# 15 実施例 7 5 ( 1 5 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( ピリジ - ン - 2 - イル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

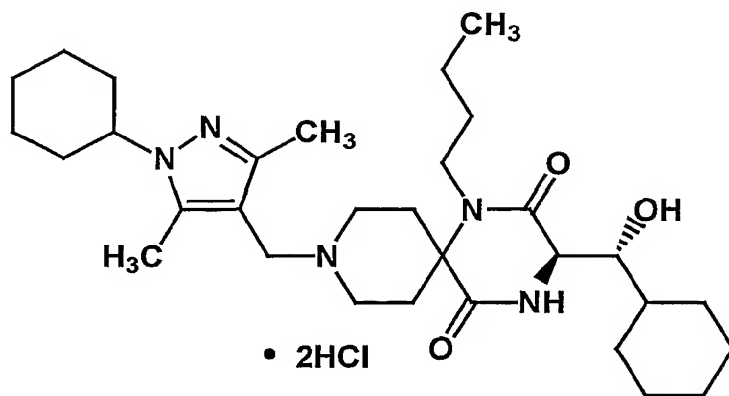


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (16)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキシルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・2 塩酸塩

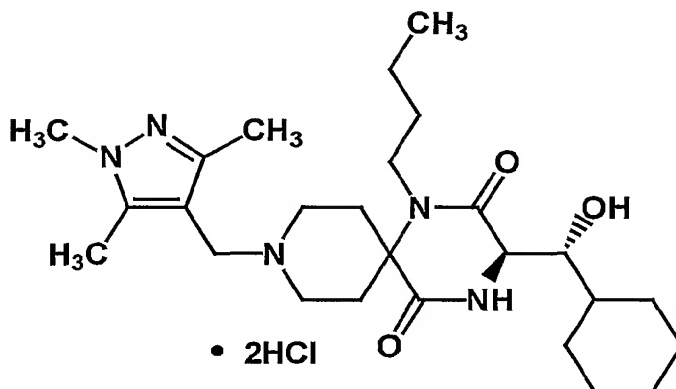


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.32(m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.37-3.20 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 9H), 2.13-1.70 (m, 15H), 1.58-1.15 (m, 9H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

#### 5 実施例 7 5 ( 1 7 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチルピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 2 塩酸塩



10

T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

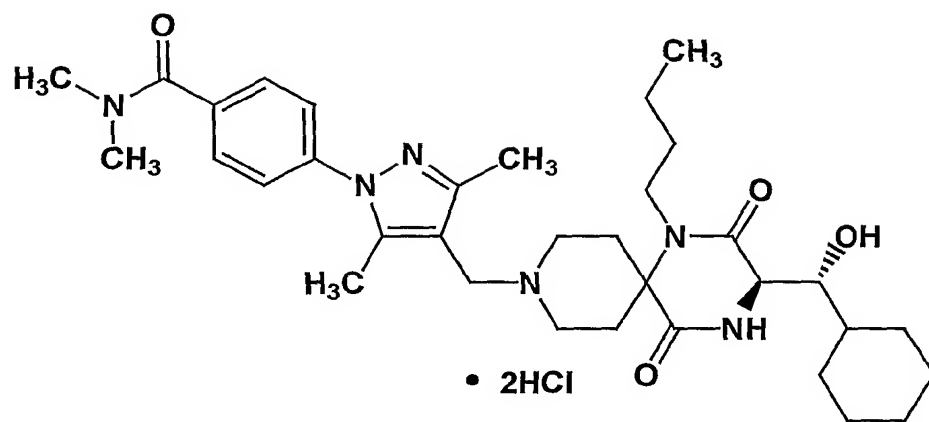
15

#### 実施例 7 5 ( 1 8 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル )

20

－1，4，9－トリアザスピロ〔5．5〕ウンデカン・2塩酸塩



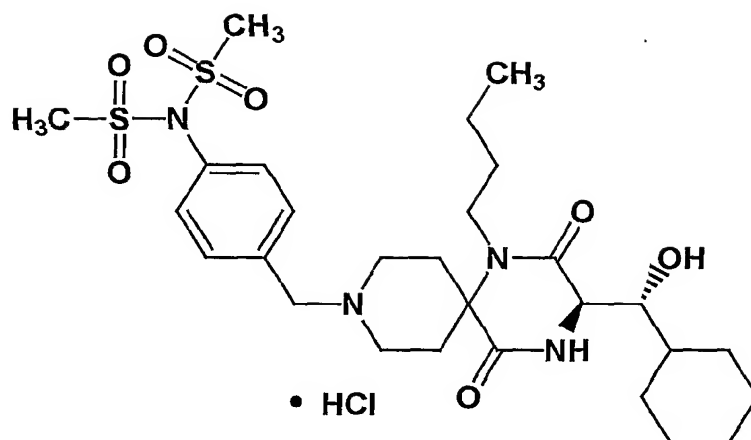
TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
 5 4.17(d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.33-3.27 (m,  
 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.53-2.35 ( m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (m,  
 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (19)

- 10 (3R)－1－ブチル－2，5－ジオキソ－3－((1R)－1－ヒドロキシ－1－シクロヘキシルメチル)－9－(4－(N，N－ビスメチルスルホニル)フェニルメチル)－1，4，9－トリアザスピロ〔5．5〕ウンデカン・塩酸塩



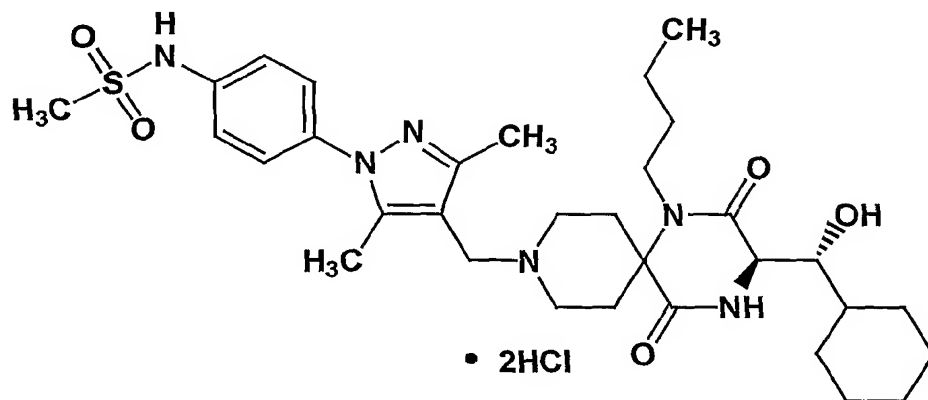


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 5H), 3.46 (s, 6H), 2.55-1.90 (m, 6H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

#### 実施例 75 (20)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン • 2 塩酸塩

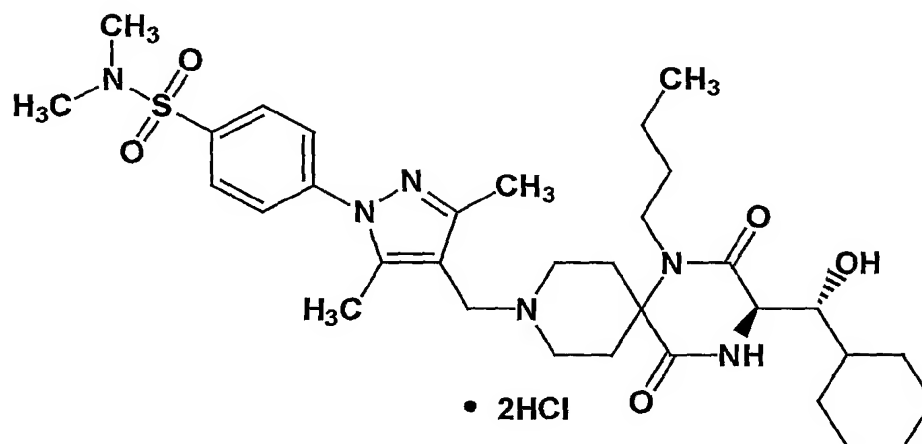


T L C : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48-7.38 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.62-2.35 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 ( 2 1 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( N ,  
10 N - ジメチルスルホニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 ,  
4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

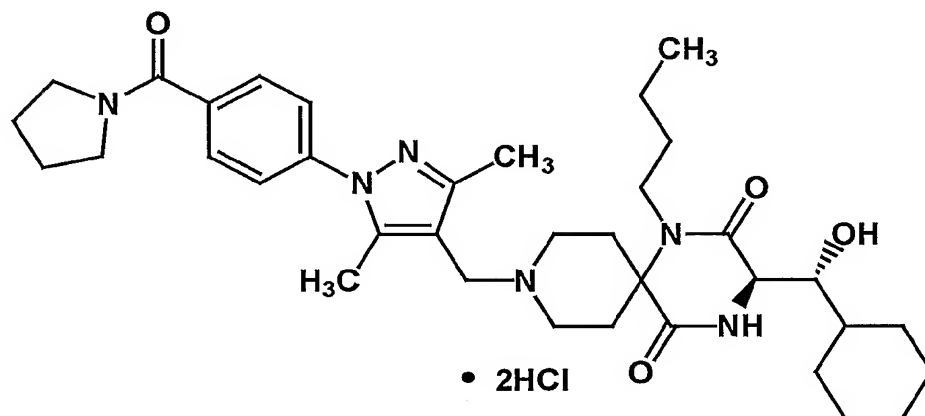


T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
15 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.34-3.15 (m,  
2H), 2.74 (s, 6H), 2.58-2.32 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21-1.90 (m, 3H),  
1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 ( 2 2 )

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

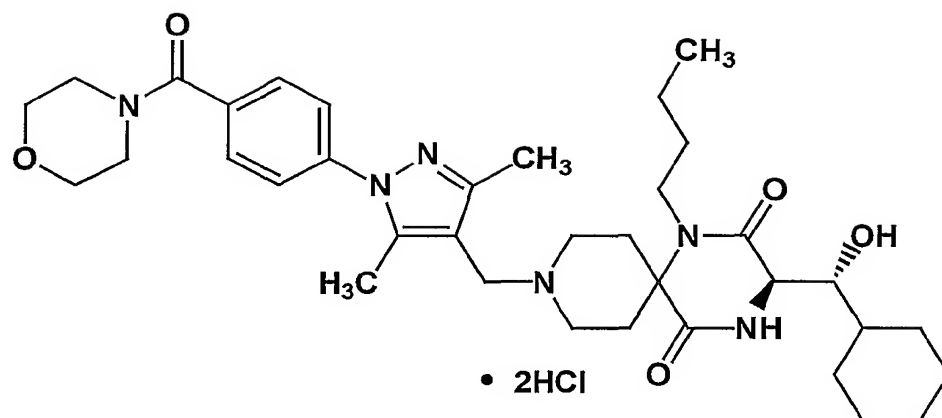
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.65-3.47 (m, 3H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.87 (m, 7H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 75 (23)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

15

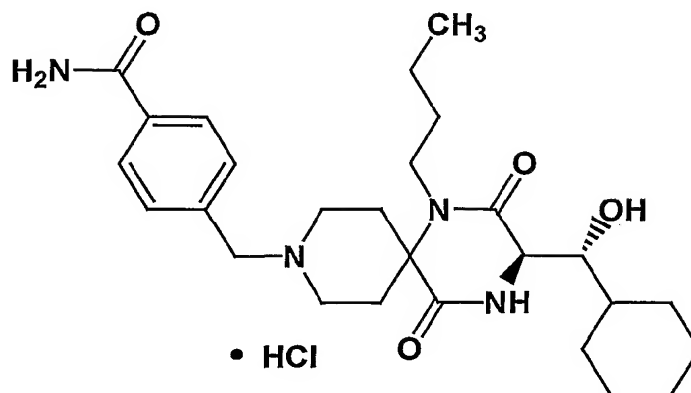


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65-7.57 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.85-3.46 (m, 12H), 3.34-3.17 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (24)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - アミノカルボニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸メチル : メタノール = 3 : 1) ;

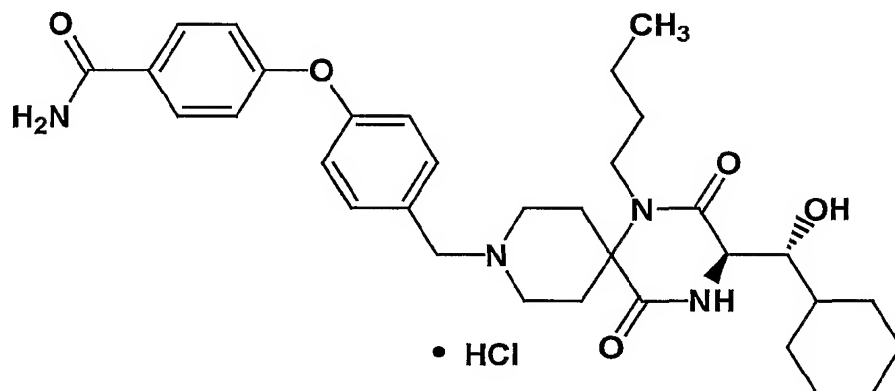
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.99 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

### 実施例 7 5 ( 2 5 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - アミノカルボニルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.33- 2.99 (m, 2H), 2.54-1.88 (m, 6H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 5H)。

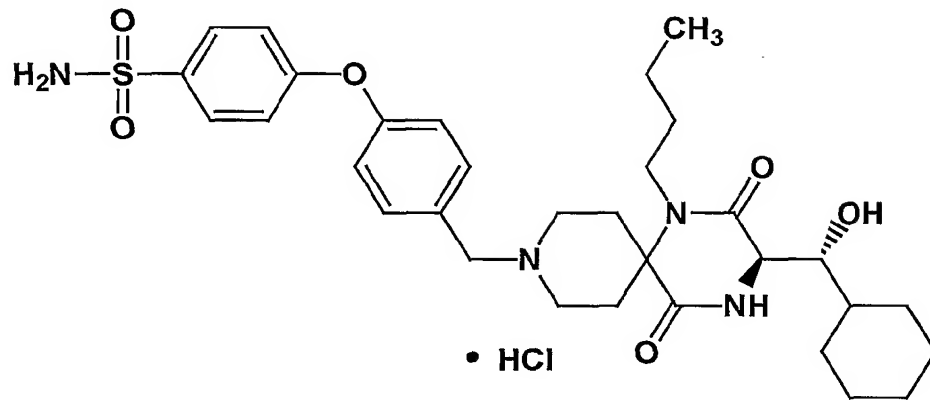
15

### 実施例 7 5 ( 2 6 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - アミノスルホニルフェ

20

ニルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

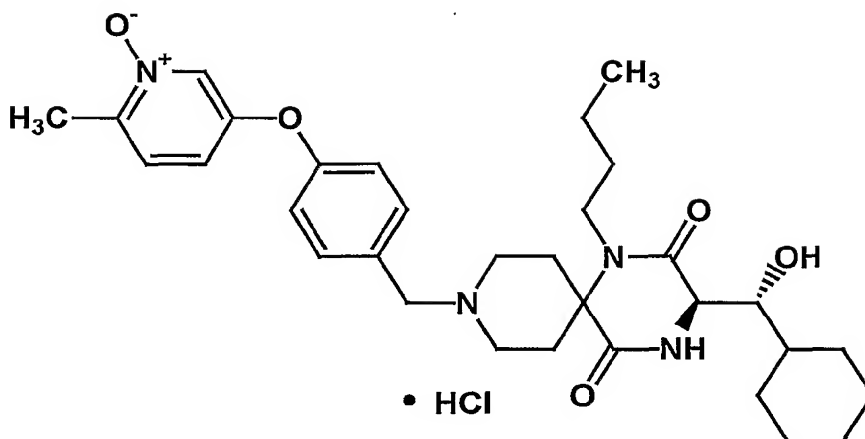
- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.89 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.32- 3.14 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 5H)。

10

#### 実施例 75 (27)

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキ  
シー-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(6-メチルピリジン-1-  
オキシド-3-イルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピ

15 ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

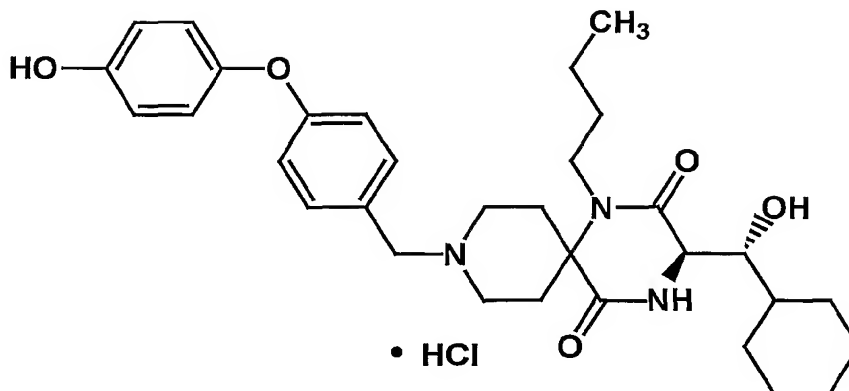


TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.80-7.56 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H),  
 5 3.62-3.40 (m, 3H), 3.36-3.18 (m, 2H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (28)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ  
 10 ン・塩酸塩

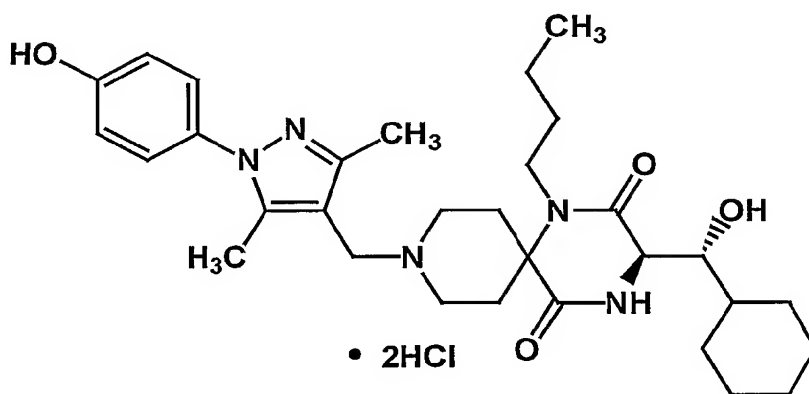


T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.67-3.39 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.26  
5 (m, 1H), 2.18-1.87 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.51-1.05 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (29)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ヒ  
10 ドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



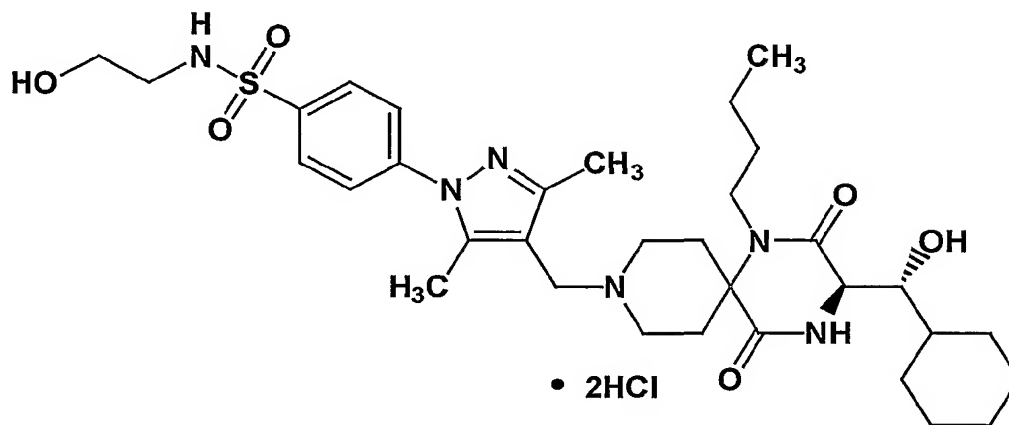
T L C : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.52-1.05 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。



実施例 7 5 ( 3 0 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキ  
 シー 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2  
 - ヒドロキシエチルアミノスルホニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメ  
 5 チル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

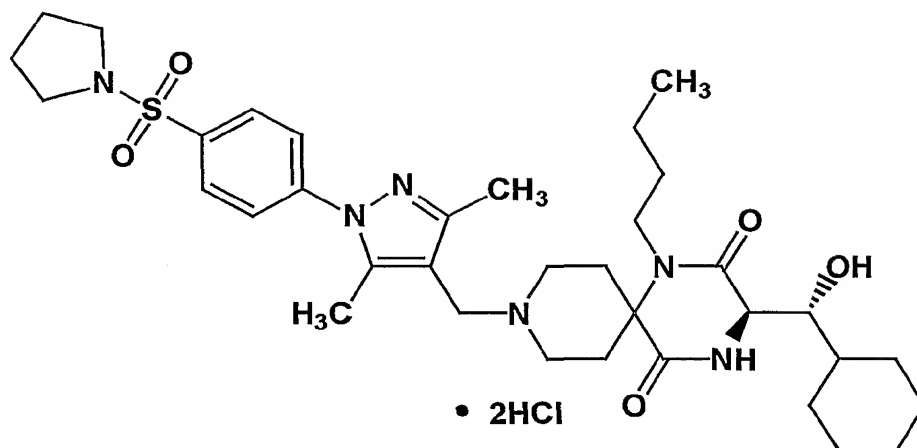


T L C : R f 0.32 ( クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) : δ 8.03 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 7.71 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 4.32 ( s, 2H ),  
 4.17 ( d, J = 2.1 Hz, 1H ), 4.06 ( m, 1H ), 3.80 ( m, 1H ), 3.62-3.48 ( m, 5H ), 3.38-3.18 ( m,  
 10 2H ), 3.01 ( t, J = 5.7 Hz, 2H ), 2.58-2.30 ( m, 3H ), 2.46 ( s, 3H ), 2.39 ( s, 3H ), 2.20-1.88  
 ( m, 3H ), 1.82-1.62 ( m, 5H ), 1.50-1.10 ( m, 6H ), 1.02-0.82 ( m, 5H ).

実施例 7 5 ( 3 1 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキ  
 15 シー 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( ピ  
 ロリジン - 1 - イルスルホニル ) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル )  
 - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

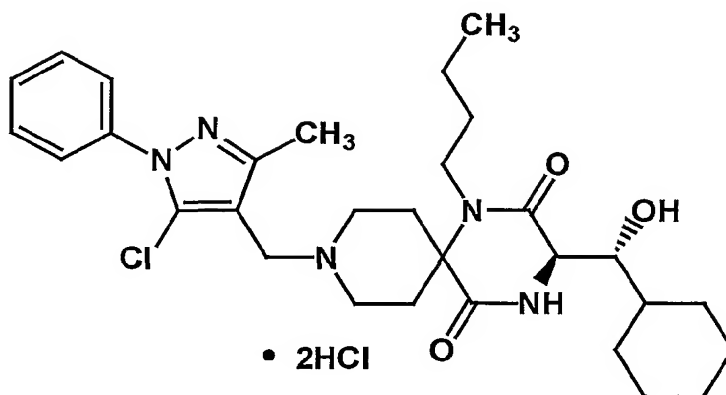


TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 9H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (32)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・2 塩酸塩

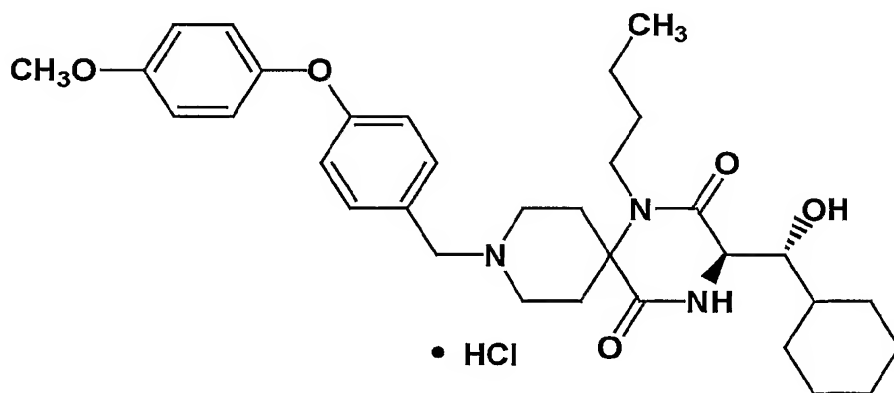


T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62-7.46 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.66-3.47 (m, 3H), 3.39-3.13 (m, 2H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 5H), 1.54-1.13 (m, 6H), 1.03-0.81 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 75 (33)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メトキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



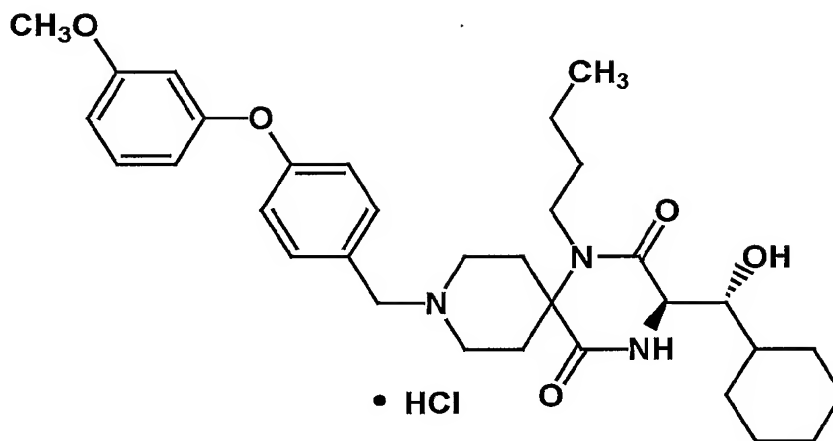
T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.03-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 75 (34)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ

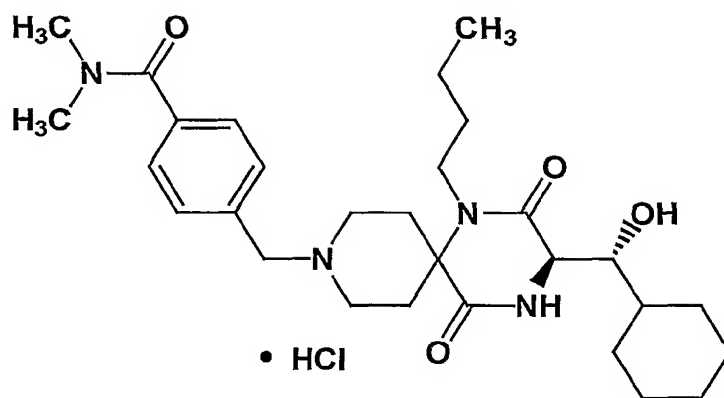
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（３－メトキシフェニルオキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
 6.75 (ddd, J = 8.7, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz,  
 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.11 (m, 2H),  
 2.55-2.23 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.03-  
 10 0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (35)

- (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ  
 シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（N，N－ジメチルアミノカ  
 15 ルボニル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウン  
 デカン・塩酸塩

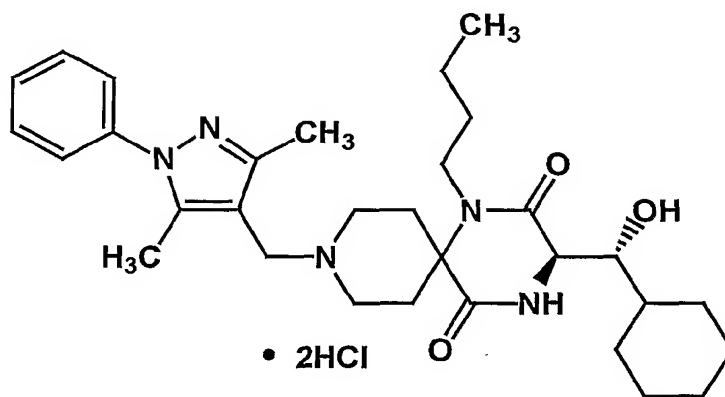


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H),  
 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.30-3.10 (m,  
 5 2H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.53-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H),  
 1.83-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (36)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 シー 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル  
 10 ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
 ンデカン ・ 2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

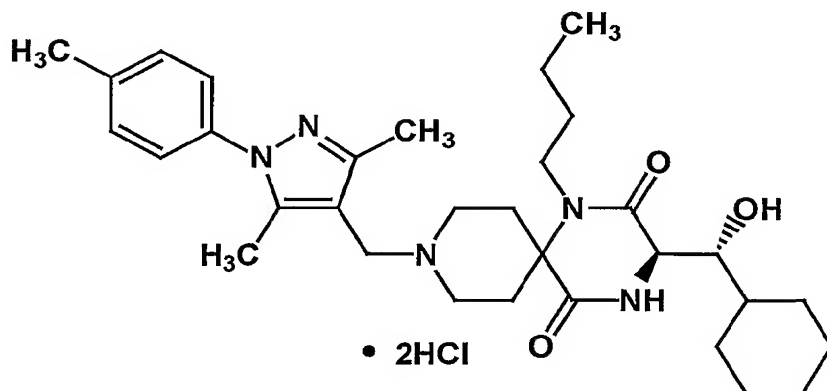
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63-7.43 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 9H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.83-1.58 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 7 5 ( 3 7 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピ

10 ロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩



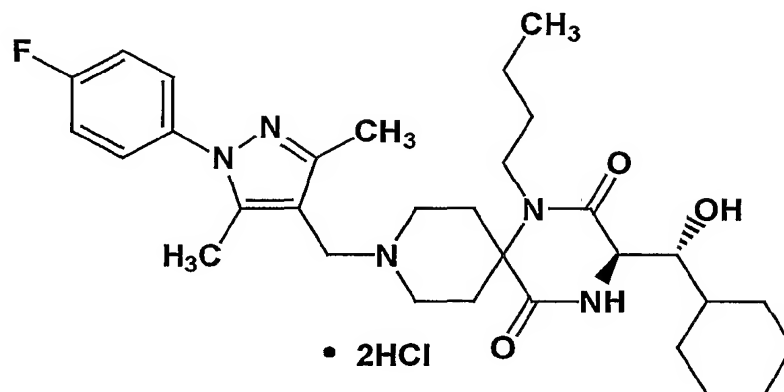
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 3H), 3.35-3.06 (m, 2H), 2.63-2.26 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 ( 3 8 )

20 ( 3 R ) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ

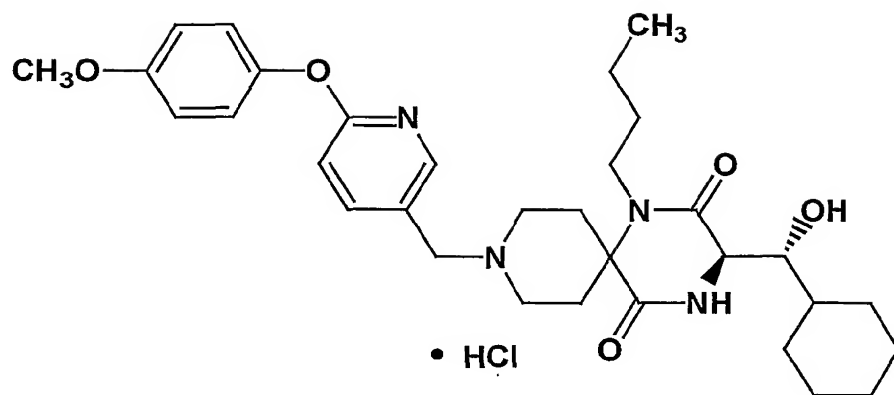
シー 1-シクロヘキシルメチル)-9-(3,5-ジメチル-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.07 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。  
 10

#### 実施例 75 (39)

- (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(6-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジン-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩  
 15

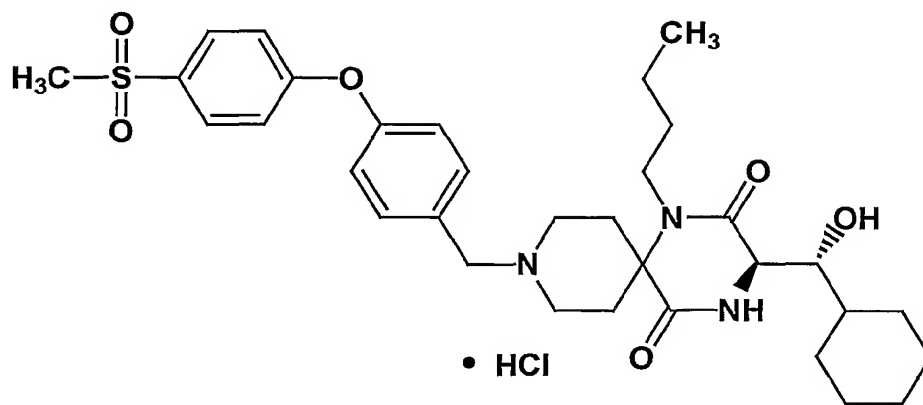


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.36 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 5H), 4.39 (s, 2H),  
 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H),  
 5 3.30-3.16 (m, 2H), 2.58-2.30 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.50-  
 1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (40)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルフェ  
 ニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
 ンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

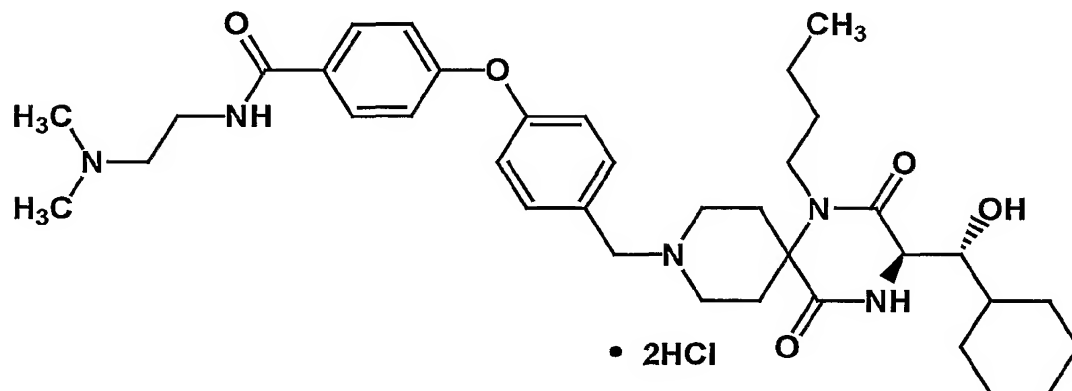


NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.54- 2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

5

#### 実施例 7 5 ( 4 1 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチルアミノカルボニル ) フェニルオキシ ) フェニルメチル )  
 10 - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



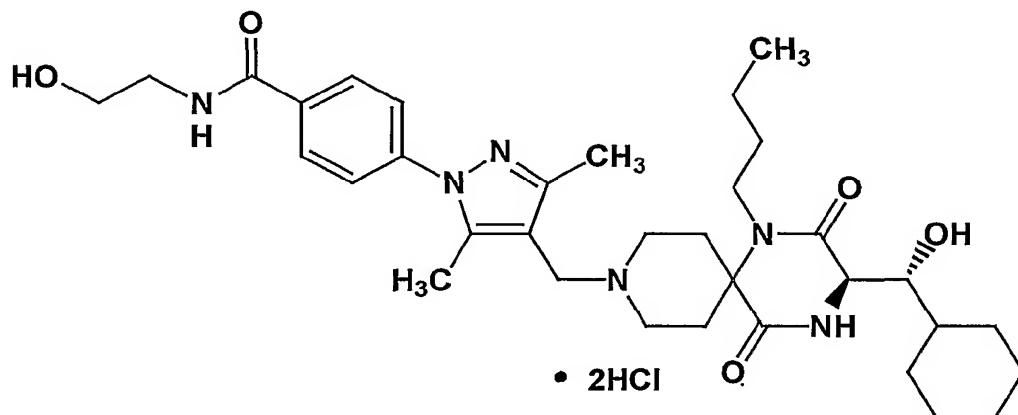
TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.75 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.38 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.56-2.28 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.46-1.14 (m, 6H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 7 5 ( 4 2 )

20 ( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（３，５－ジメチル－１－（４－（２－ヒドロキシエチルアミノカルボニル）フェニル）ピラゾール－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・２塩酸塩

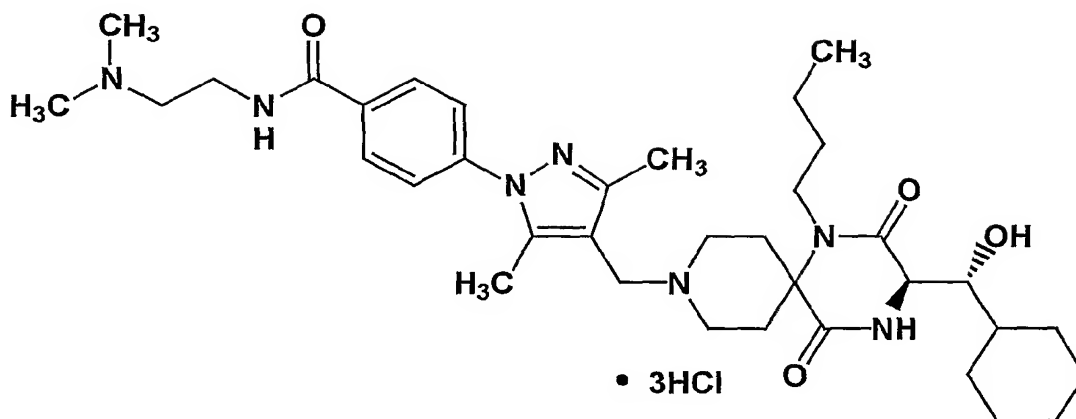


- 5    T L C : R f    0.46 (クロロホルム：メタノール＝１０：１) ；  
      NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
      4.17 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.73 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.72-3.48  
      (m, 5H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22-1.88  
      (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 5H)。

10

#### 実施例 7 5 ( 4 3 )

- ( 3 R ) － １ － ブチル － ２ ， ５ － ジオキソ － ３ － ( ( 1 R ) － １ － ヒドロキ  
 シー １ － シクロヘキシルメチル ) － ９ － ( ３ ， ５ － ジメチル － １ － ( ４ － ( ２  
 － ( N ， N － ジメチルアミノ ) エチルアミノカルボニル ) フェニル ) ピラゾ  
 ール － ４ － イルメチル ) － １ ， ４ ， ９ － トリアザスピロ [ ５ ． ５ ] ウンデカ  
 15    ン ・ ３ 塩酸塩



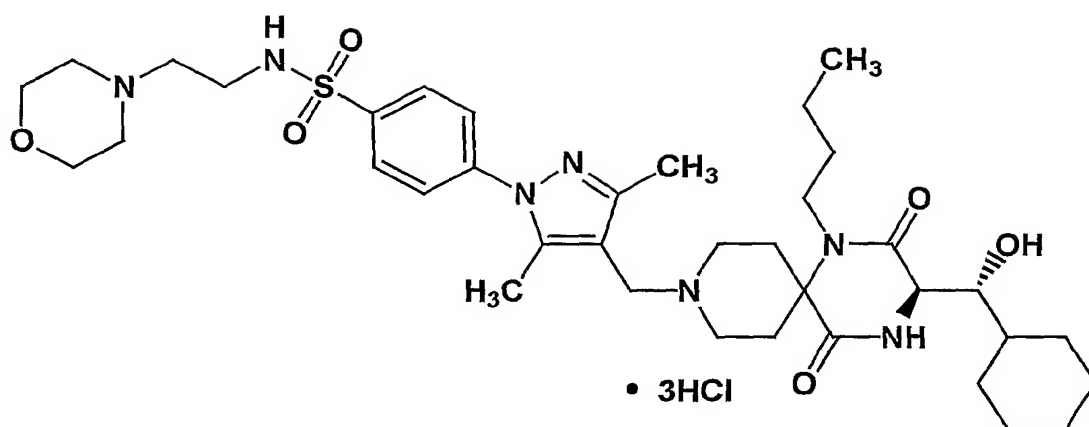
TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 20 : 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 5 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.63-3.49  
 (m, 3H), 3.41 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.63-2.35 (m, 3H),  
 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H),  
 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 75 (44)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 シー - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2  
 - ( モルホリン - 4 - イル ) エチルアミノスルホニル ) フェニル ) ピラゾー  
 ル - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・

#### 15 3 塩酸塩

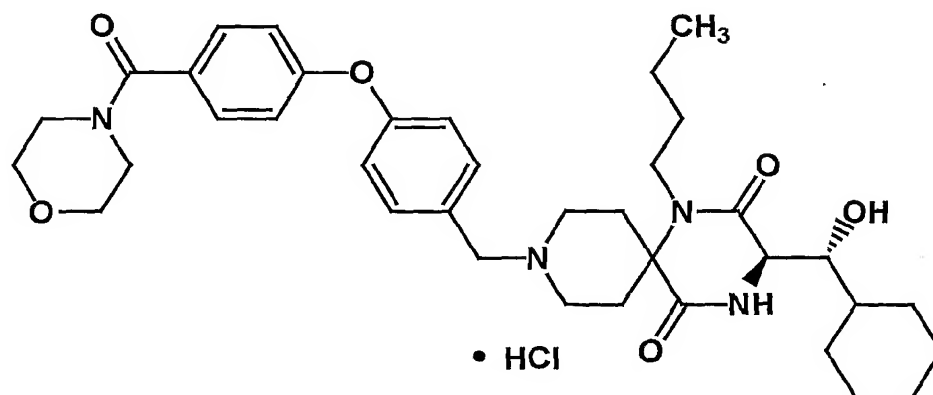


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H),  
 4.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 6H),  
 5 3.20-3.16 (m, 6H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H),  
 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.84 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (45)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (モルホリン - 4 - イ  
 ルカルボニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
 スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

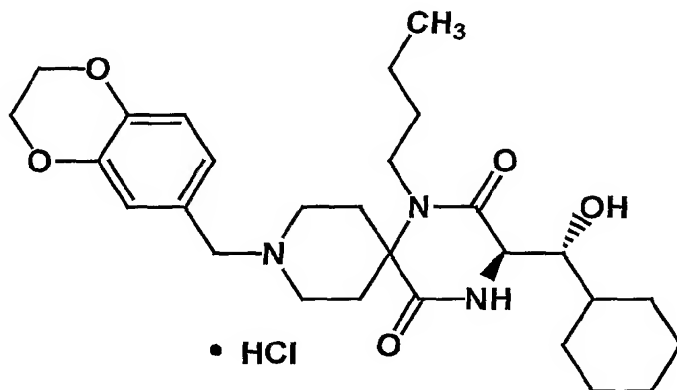


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.06 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82-3.40 (m, 12H), 3.38-3.12 (m, 2H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (46)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



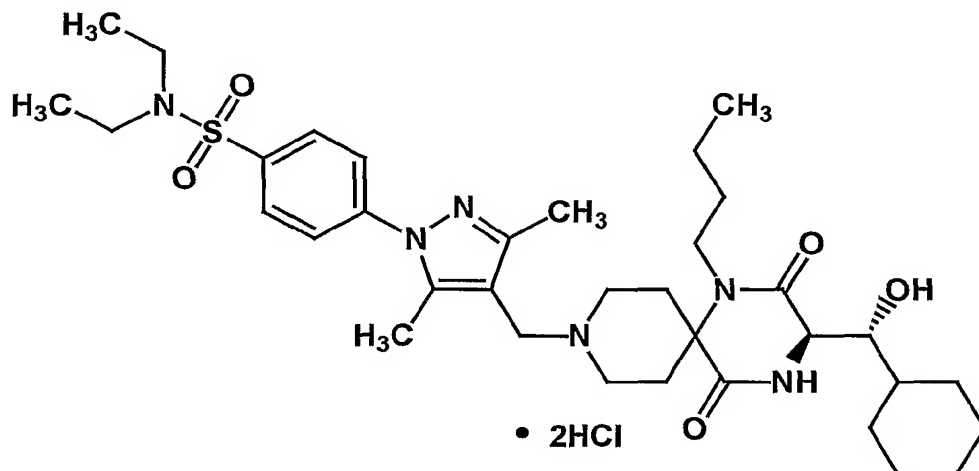
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.05 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.50-1.86 (m, 6H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.50-1.04 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (47)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - (N,

N-ジエチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール-4-イルメチル)-  
1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

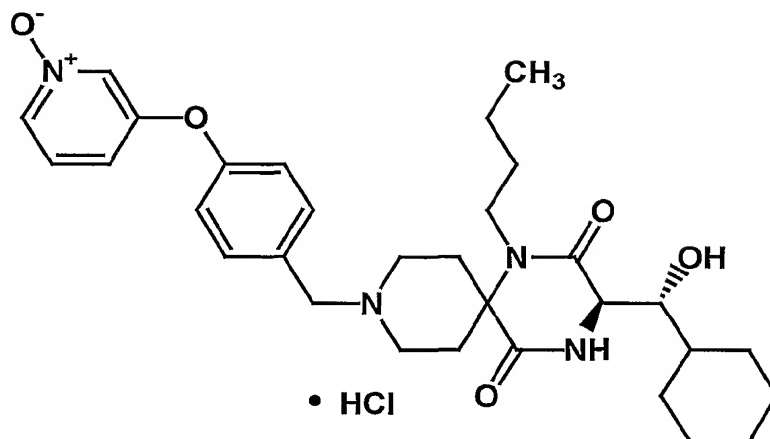


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.34-3.14 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

#### 10 実施例 75 (48)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(ピリジン-1-オキシド-3-イルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

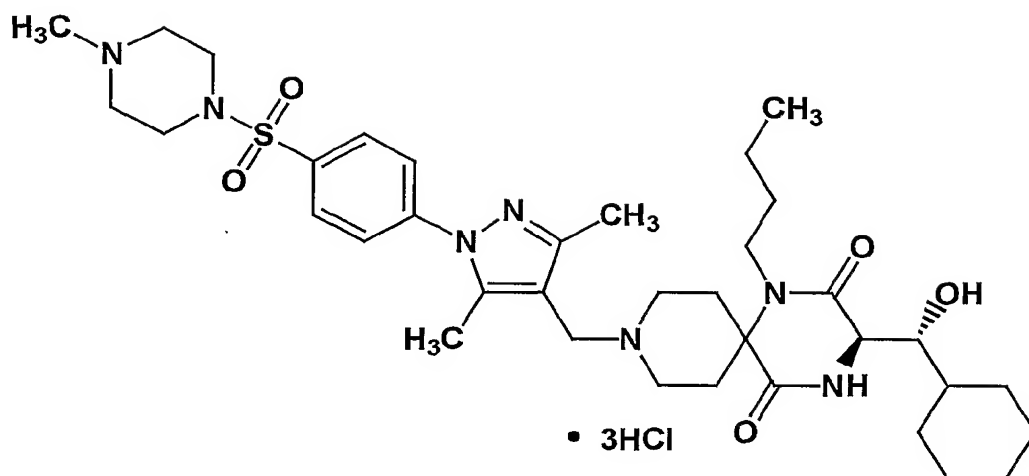


TLC : R<sub>f</sub> 0.10 (酢酸エチル : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.48-8.37 (m, 2H), 7.73 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.31 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (49)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (4  
 - メチルピペラジーン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イ  
 ルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩

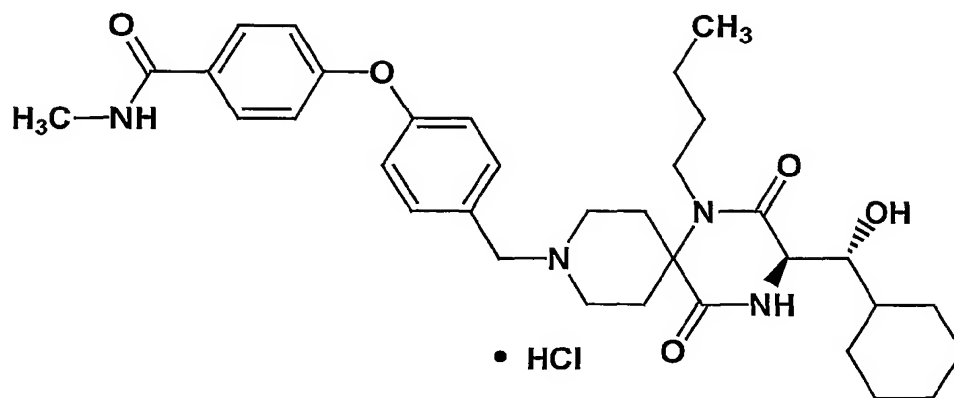


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 5H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.56-1.10 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

实施例 7 5 (5 0)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



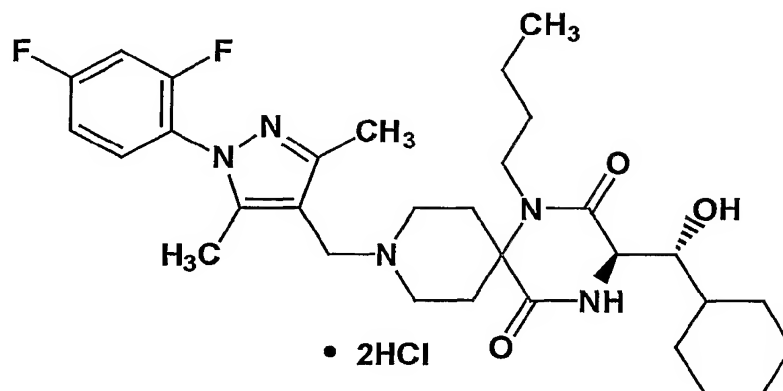


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.28- 3.16 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.52-2.26 (m, 3H),  
 5 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (51)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩  
 10



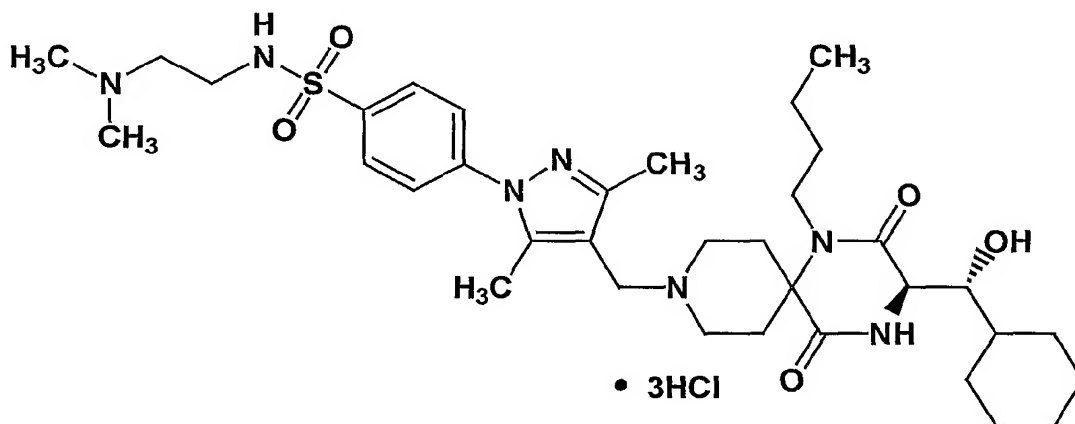
TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.62-1.88 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。  
 15

#### 実施例 75 (52)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（３，５－ジメチル－１－（４－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチルアミノスルホニル）フェニル）ピラゾール－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・３塩酸塩



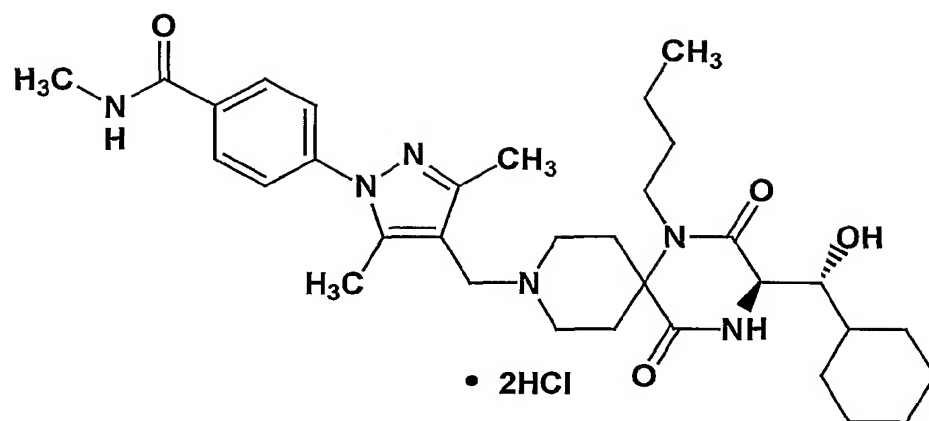
5

TLC : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.40-3.22 (m, 6H), 2.96 (s, 6H), 2.74-2.38 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 实施例 7 5 (5 3)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3, 5-ジメチル-1-(4-メチルアミノカルボニルフエニル)ピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

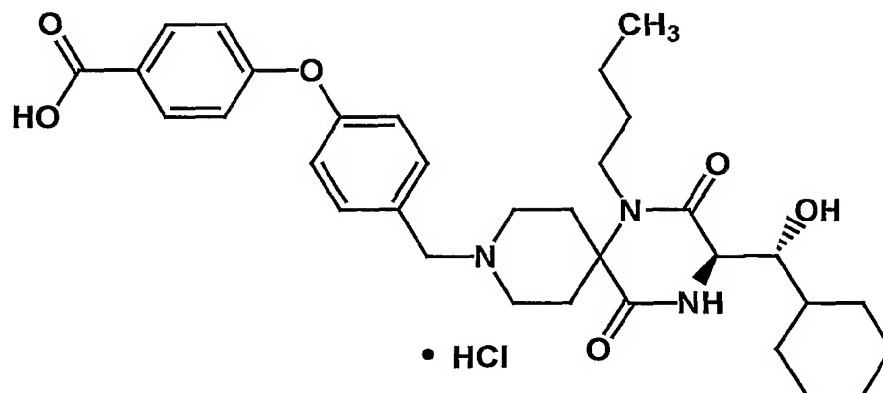


TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.37-3.20 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.63-2.33 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 75 (54)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

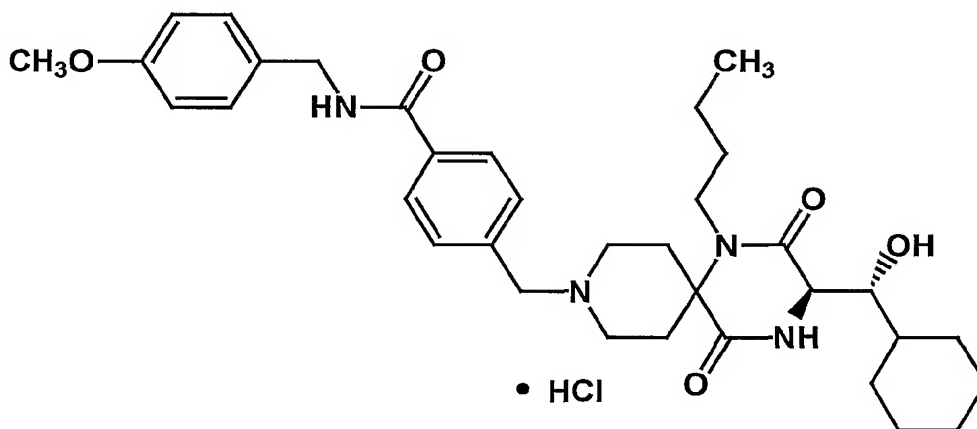


T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.56-1.86 (m, 6H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.16 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 (5 5)

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 10  
メチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩



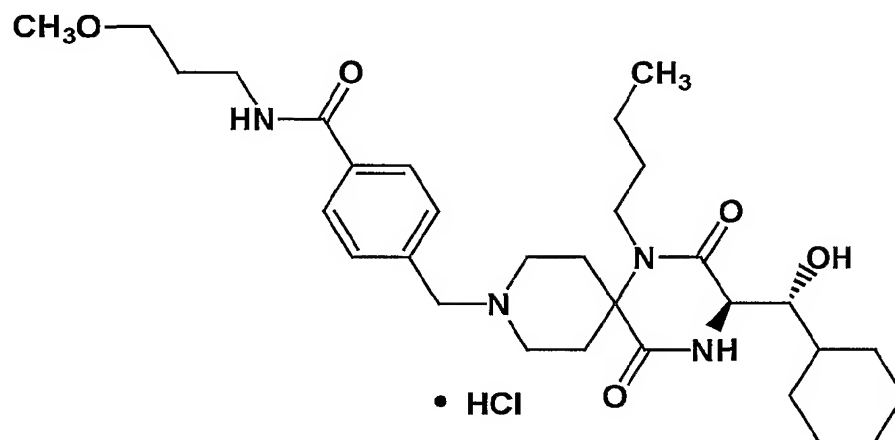
T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.54-2.22 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

実施例 7 5 (5 6)

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (3 - メトキシプロピルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

## 5 ウンデカン・塩酸塩

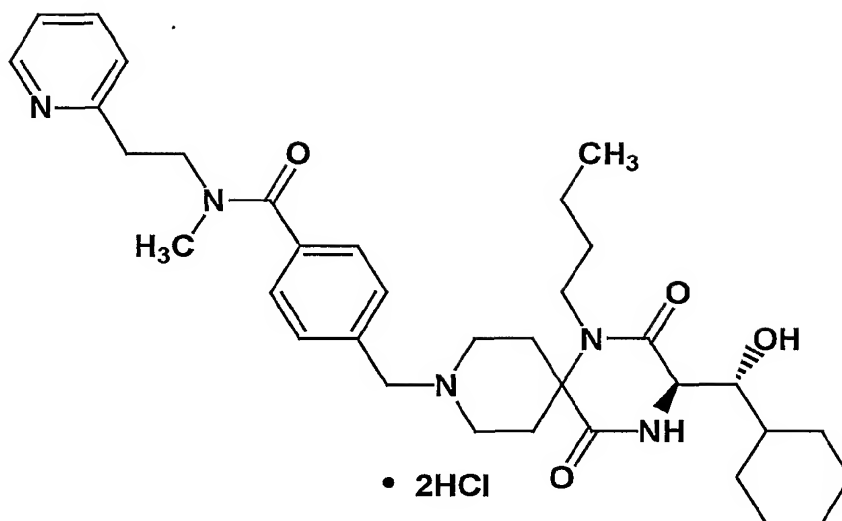


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.35 (s, 3H),  
 10 3.30-3.10 (m, 2H), 2.58-1.60 (m, 13H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 7 5 (5 7)

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ  
 15 シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (N - メチル - N - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

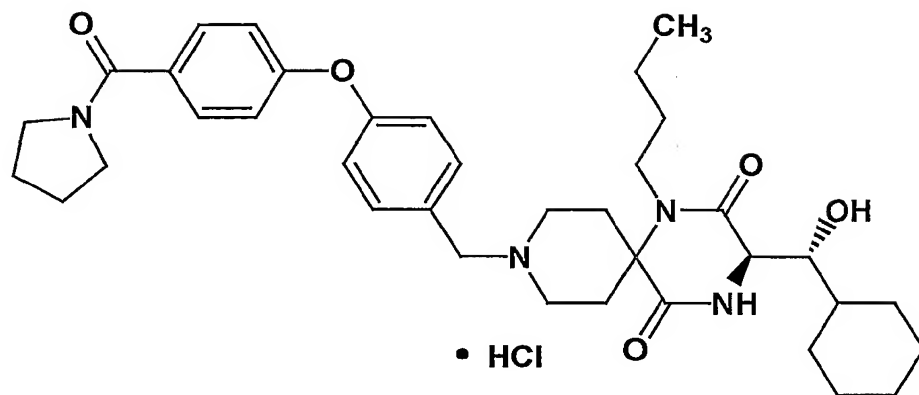


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.80 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H),  
 5 4.06-3.90 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.08 (s, 3H),  
 2.64-2.30 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (58)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イルカルボニル ) フェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

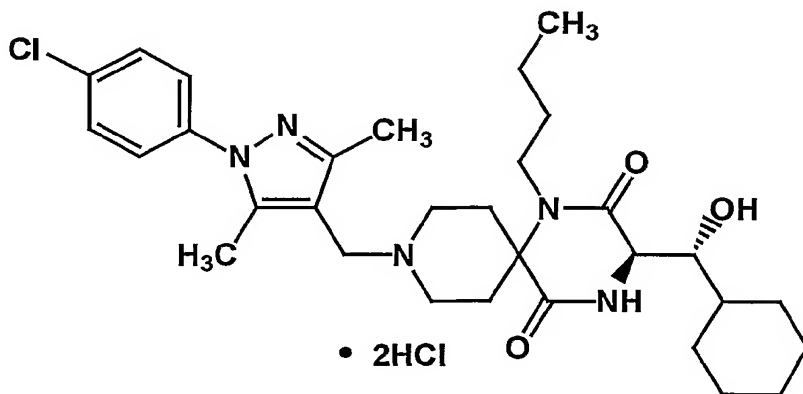


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.56 (m, 4H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 7H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.51-2.11 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

实施例 7 5 (5 9)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ク  
 ロロフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピ  
 ロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



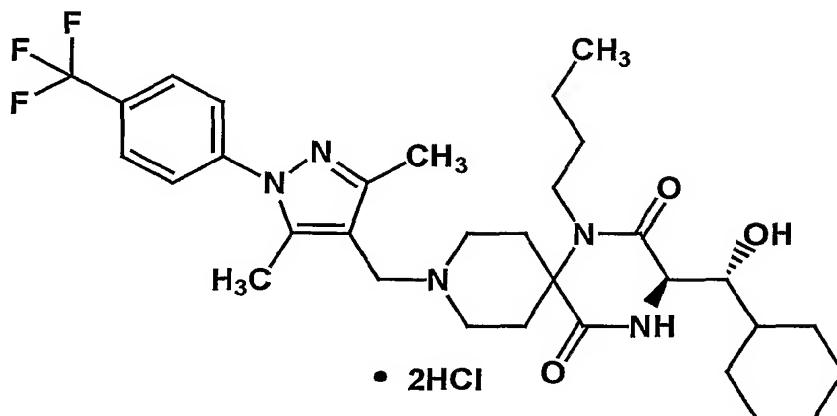
TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム：メタノール=10：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22-1.86 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 75 (60)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 -  
 10 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.62-2.28 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.56-1.06 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

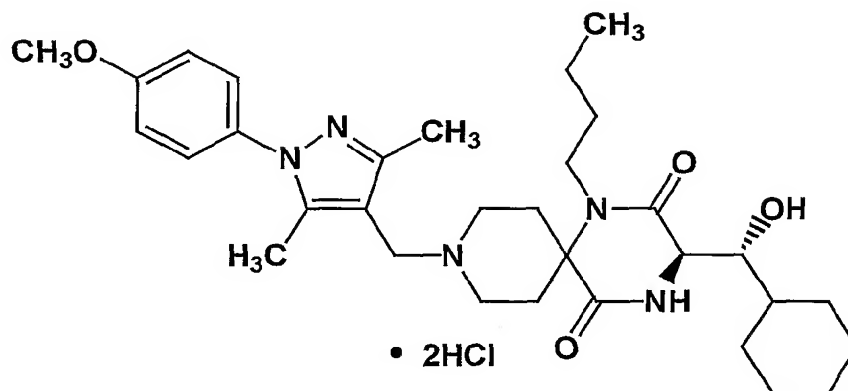
15

#### 実施例 75 (61)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ



シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（３，５－ジメチル－１－（４－メ  
トキシフェニル）ピラゾール－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザス  
ピロ〔５，５〕ウンデカン・２塩酸塩



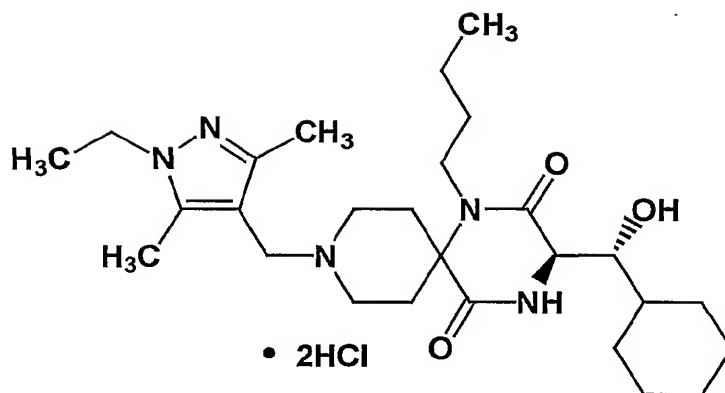
5     T L C : R f    0.44 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;  
      N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H),  
      4.18 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 3H),  
      3.30-3.18 (m, 2H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22-1.88 (m, 3H),  
      1.84-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

10

实施例 7 5 (6 2)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3,5-ジメチル-1-エチルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウン

15    デカン・2塩酸塩

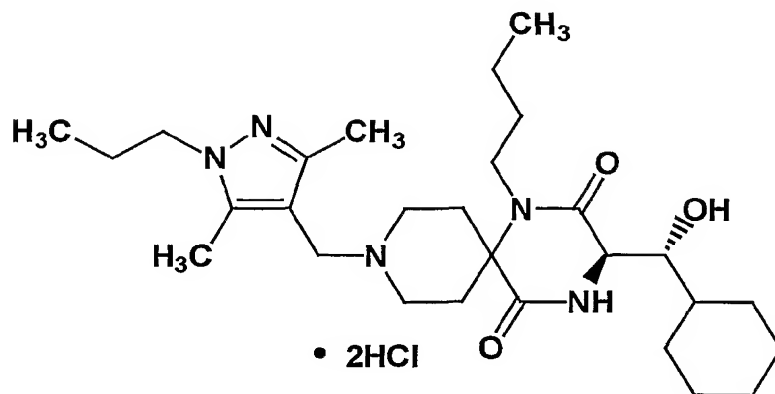


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.28 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H),  
 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.70-2.34 (m, 3H),  
 5 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.22-1.86 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 6H),  
 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (63)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - プロピル  
 ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
 ンデカン ・ 2 塩酸塩



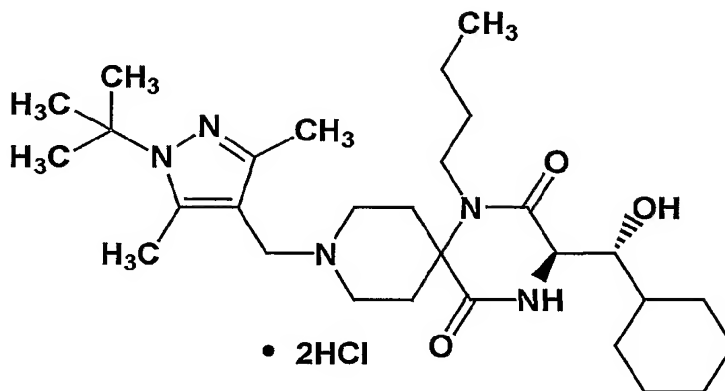
TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.28 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.20-1.60 (m, 10H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.18 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 7 5 ( 6 4 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキ  
 シー 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 1 , 1  
 - ジメチルエチル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1 , 4 , 9 - トリアザ  
 10 スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

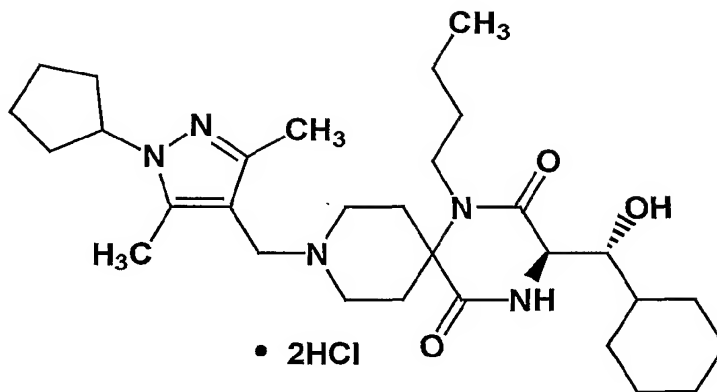


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.26 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.64-2.40 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.72 (s, 9H), 1.54-1.16 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 5 ( 6 5 )

( 3 R ) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキ  
 20 シー 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 - シクロペ

ンチルピラゾールー４－イルメチル)－１，４，９－トリアザスピロ〔５．  
５〕ウンデカン・２塩酸塩

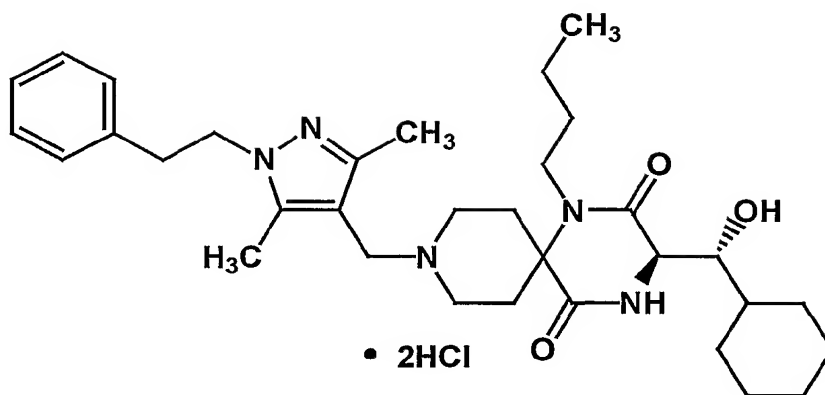


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.27 (s, 2H), 4.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28-1.60 (m, 16H), 1.58-1.10 (m, 6H), 1.08-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 75 (66)

(3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－((1R)－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル)－９－(3，５－ジメチル－１－(２－フェニルエチル)ピラゾールー４－イルメチル)－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・２塩酸塩

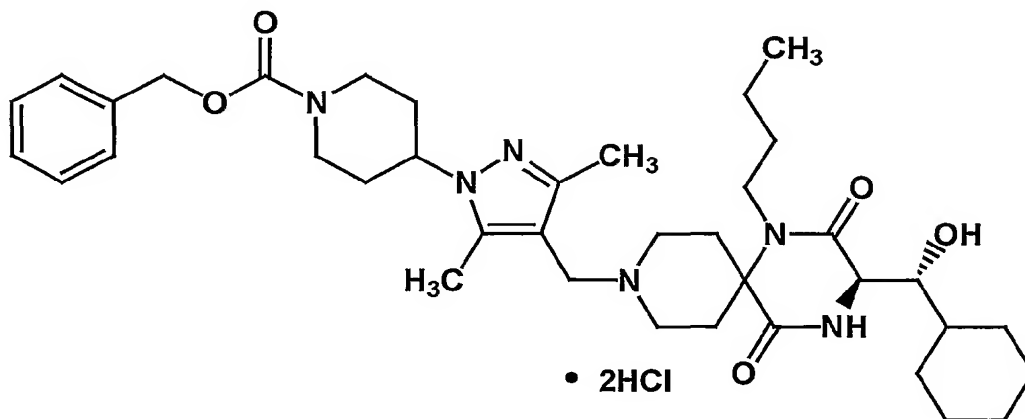


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.36-7.18 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 2H), 4.39 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72-3.46 (m, 2H), 3.42-3.22 (m, 4H), 3.12 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.66-2.34 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (67)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン • 2 塩酸塩

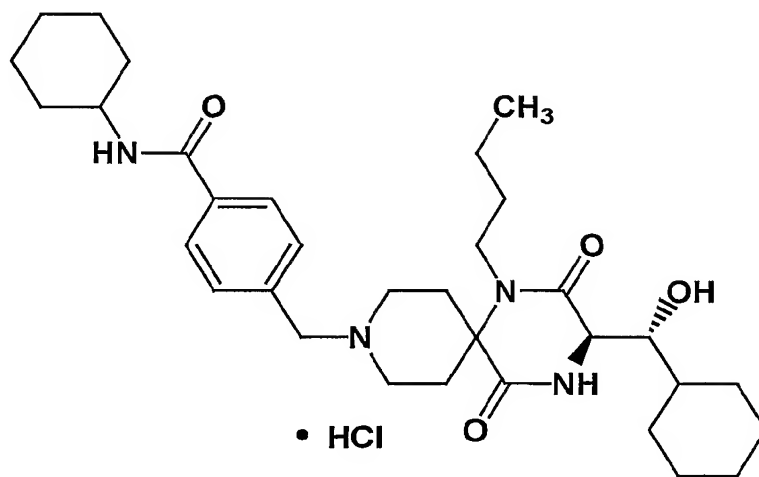


T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42-7.25 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.18-2.94 (m, 2H), 2.67-2.30 (m, 9H), 2.20-1.85 (m, 7H),  
 5 1.83-1.58 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 75 (68)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (シクロヘキシルアミノカル  
 10 ボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
 カン・塩酸塩

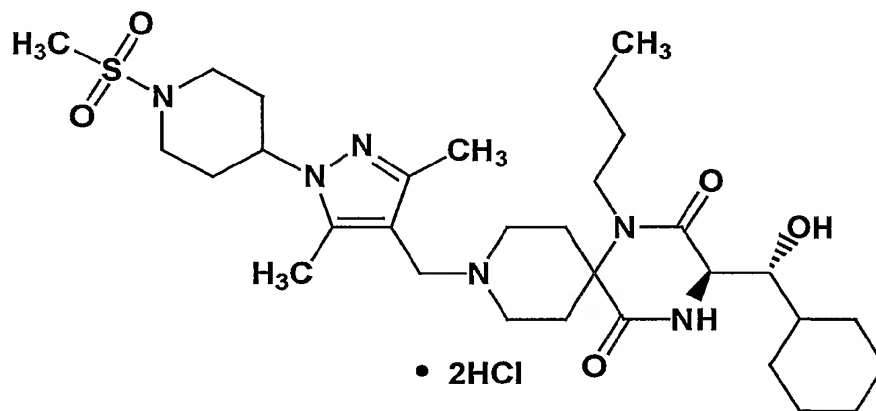


T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H),  
 15 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92-3.69 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 3H), 3.30-  
 3.12 (m, 2H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.17-1.58 (m, 14H), 1.51-1.08 (m, 10H), 1.06-0.80  
 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 75 (69)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (1 - メチルスルホニルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

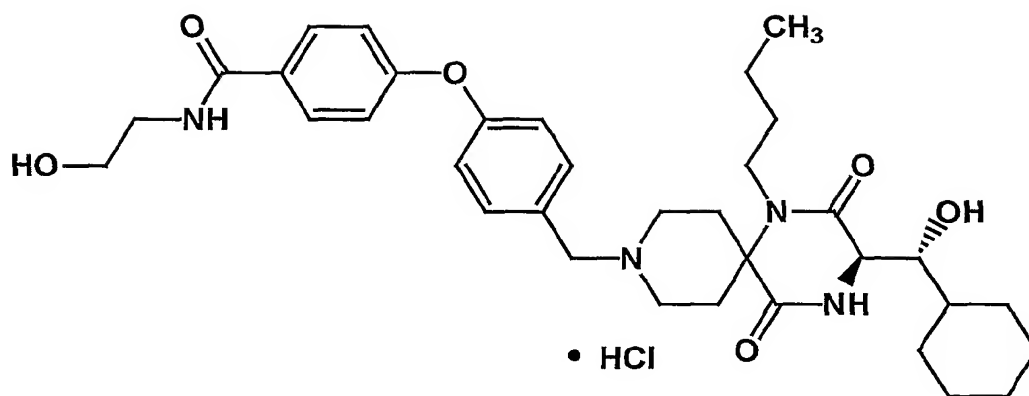


TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.48 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05-3.83 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26-1.88 (m, 7H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 75 (70)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

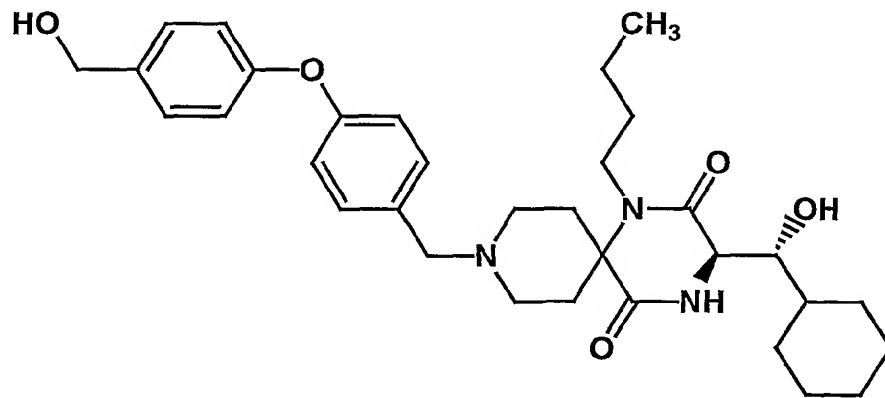


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.89 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H),  
 5 3.78 (m, 1H), 3.71 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.51 (t, J= 5.7 Hz, 2H),  
 3.30-3.10 (m, 2H), 2.58-1.84 (m, 6H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-  
 0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 75 (71)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシメチルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン



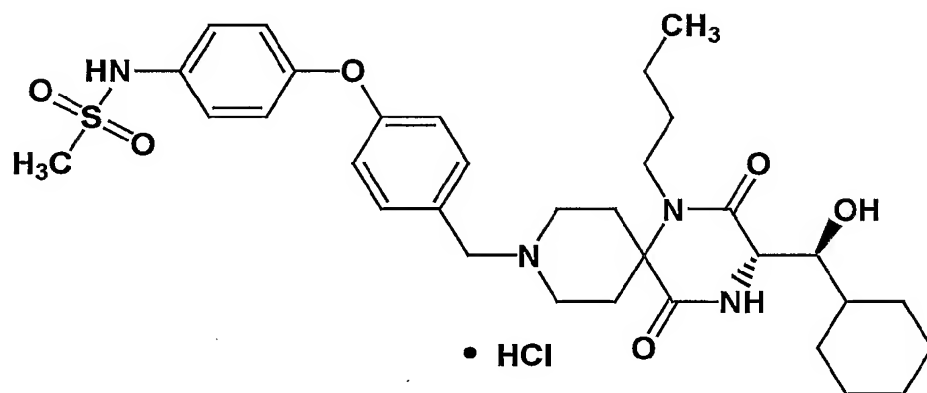


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34 (d, J= 8.7 Hz, 4H), 6.97 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.35 (dd, J= 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.30-2.88 (m, 5H), 2.31-1.81 (m, 6H), 1.81-1.58 (m, 5H), 1.55-1.05 (m, 6H), 1.05-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 6

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



参考例 1 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 1 5 ( 9 ) で製造した化合物を、3 - ホルミル - 6 - フェニルオキシピリジンの代わりに、4 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ ) ベンゾアルデヒドを用いて、実施例 6 8 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

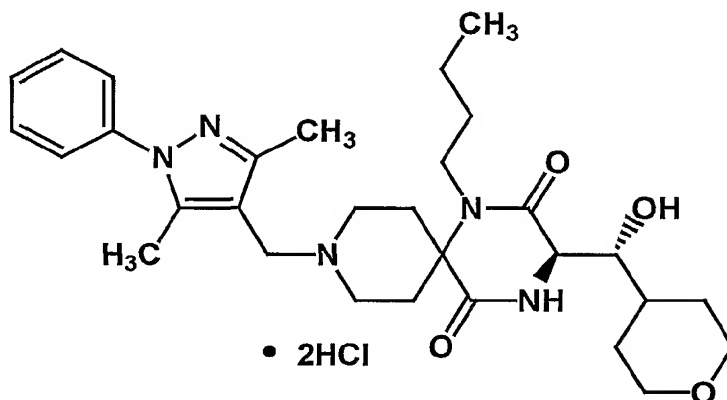
TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 3H), 3.30- 3.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.52-2.28 (m, 3H),

2.14-1.91 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

### 実施例 77

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (4) で製造した化合物を、3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、4-ホルミル-3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾールを用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.67-7.56 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 3H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.50-1.17 (m, 6H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

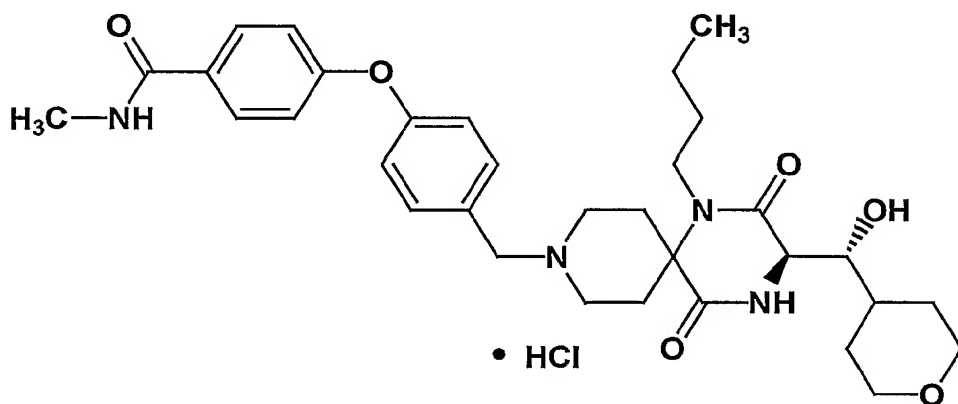
### 実施例 77 (1) ~ 77 (5)

4-ホルミル-3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾールの代わりに、

相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 77 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 77 (1)

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

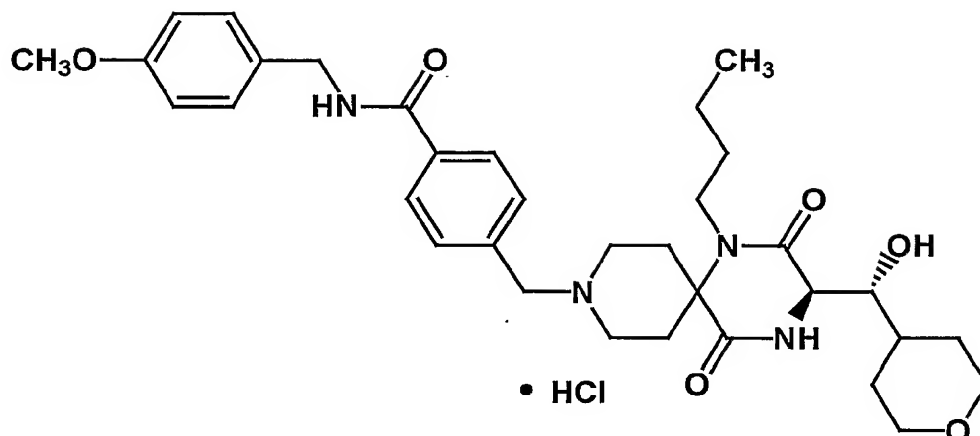


- 10 T L C : R f 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.51-2.28 (m, 3H), 2.16-1.69 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 5H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 77 (2)

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (4 - メトキシフェニルメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩
- 20

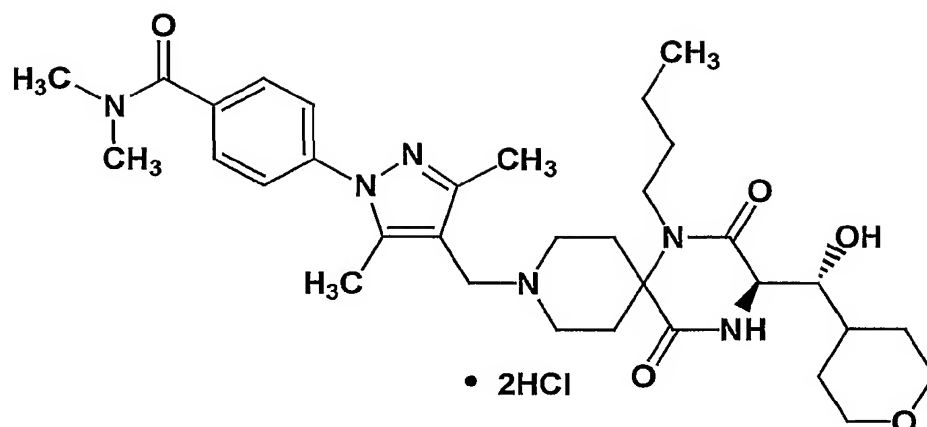


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H),  
 5 4.04-3.91 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56-3.37 (m, 5H), 3.30-3.13 (m, 2H),  
 2.50-1.70 (m, 8H), 1.39-1.15 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例 77 (3)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9  
 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (N, N - ジメチルアミノカルボニル)  
 フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン・2 塩酸塩

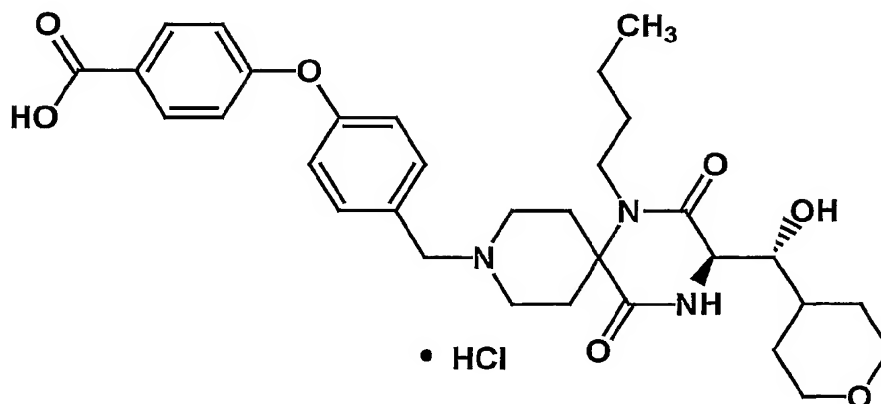


T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.62-2.37 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.50-1.15 (m, 6H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 77 (4)

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

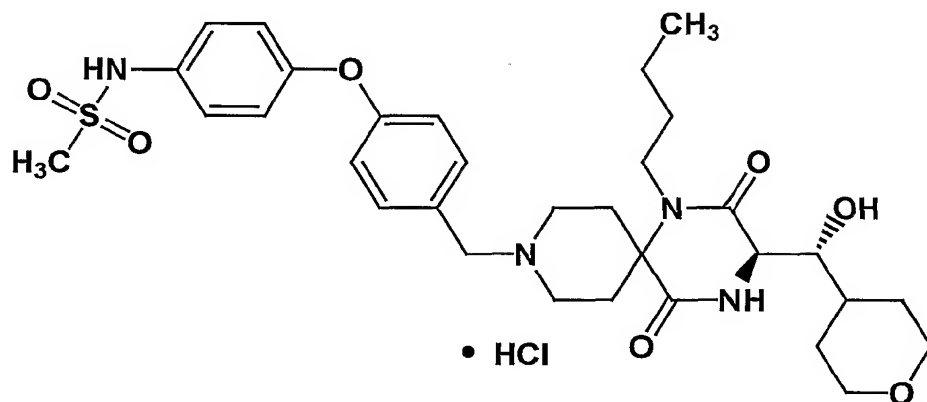


T L C : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.08-3.93 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.34 (m, 5H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.52-1.69 (m, 8H), 1.50-1.18 (m, 5H), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 7 (5)

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



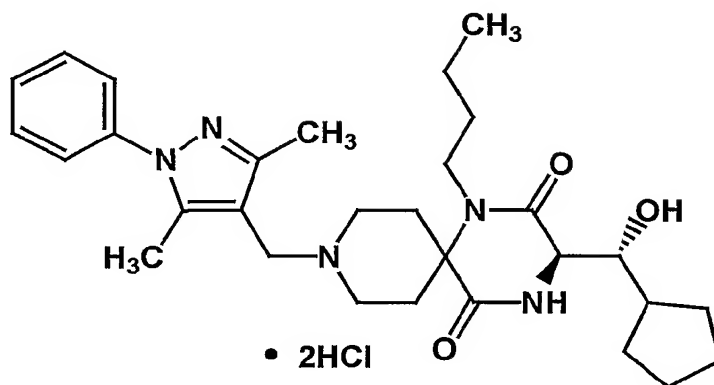
T L C : R f 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 5H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.51-2.26 (m, 3H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.50-1.15 (m, 5H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 7 8

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ

シー 1-シクロペンチルメチル)-9-(3,5-ジメチル-1-フェニル  
ピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウン  
デカン・2塩酸塩



- 5 参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (5) で製造した化合物を、3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、4-ホルミル-3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾールを用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

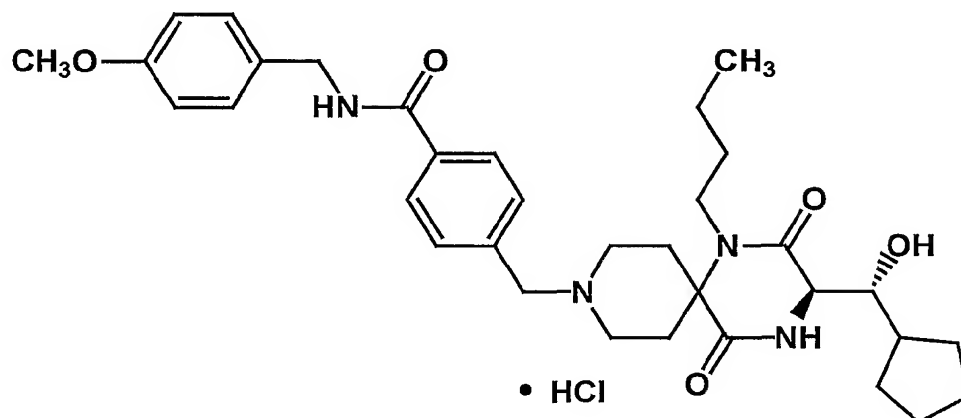
- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.64-7.51 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.01 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.39 (dd, J= 9.9, 2.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.12 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.74-1.15 (m, 11H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 78 (1) ~ 78 (3)

4-ホルミル-3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾールの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 78 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 20 実施例 78 (1)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニルメチルアミノカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.00 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.02 (m, 5H), 2.58-2.04 (m, 5H), 2.00-1.06 (m, 12H), 0.96 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

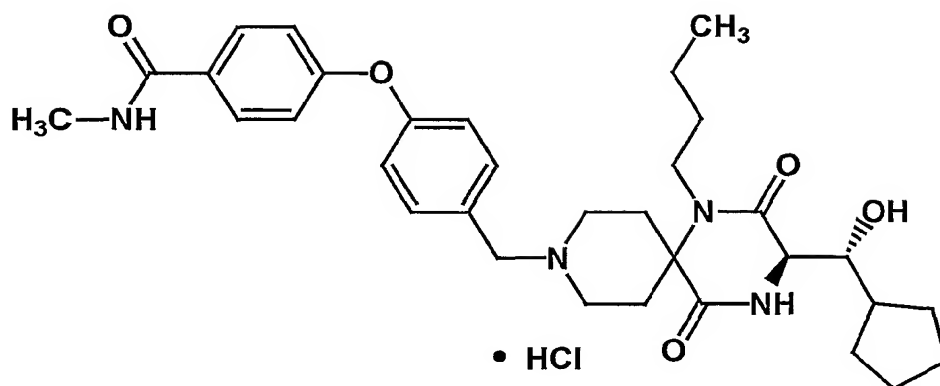
10

#### 実施例 78 (2)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

15



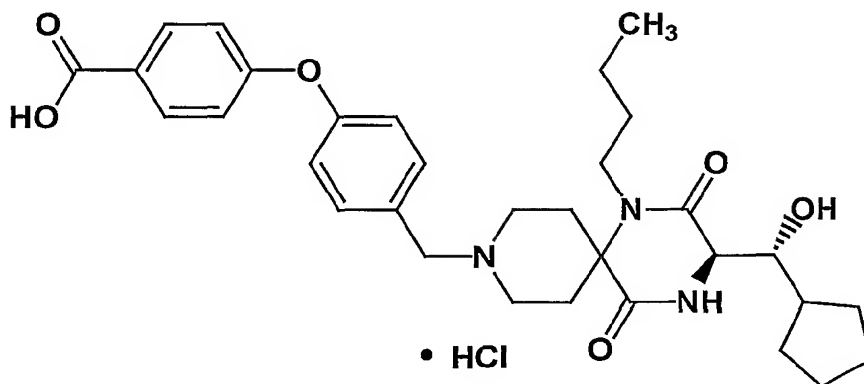


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.01 (d, J= 2.1 Hz, 1H),  
 5 3.78 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.60-2.06 (m, 5H), 2.00-1.08 (m, 12H),  
 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 78 (3)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 10 シー 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルオ  
 キシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカ  
 ン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

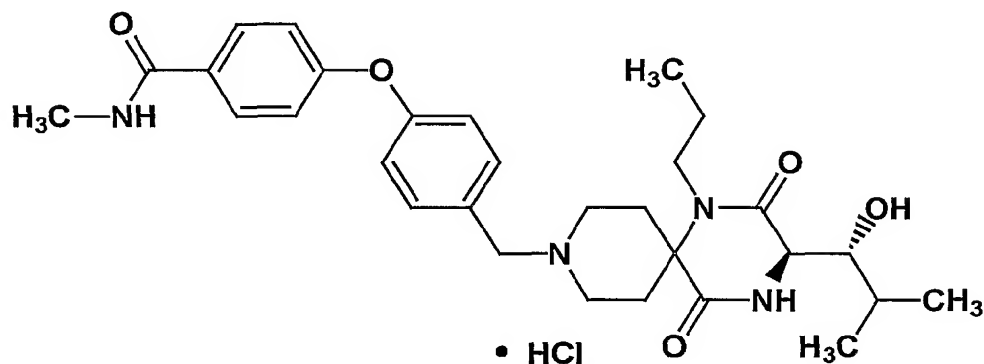
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.05 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.01 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.08 (m, 5H), 2.60-2.06 (m, 5H), 2.00-1.08 (m, 12H), 0.96 (t, J= 6.9 Hz, 3H).

5

### 実施例 7 9

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・塩酸塩



参考例 1 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 1 5 (6) で製造した化合物を、3 - ホルミル - 6 - フェニルオキシピリジンの代わりに、4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) ベンズアルデヒドを用いて、実施例 6 8 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.19 (dd, J= 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.59-2.29 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 0.99

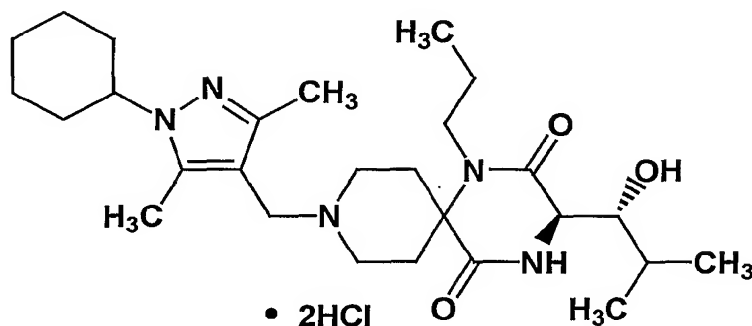
(d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 79 (1) および 79 (2)

4- (4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) ベンズアルデヒドの  
5 代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 79 と同様の操作を  
し、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 79 (1)

(3R) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3- ( (1R) - 1-ヒドロ  
10 キシー-2-メチルプロピル) -9- (3, 5-ジメチル-1-シクロヘキシ  
ルピラゾール-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・2塩酸塩



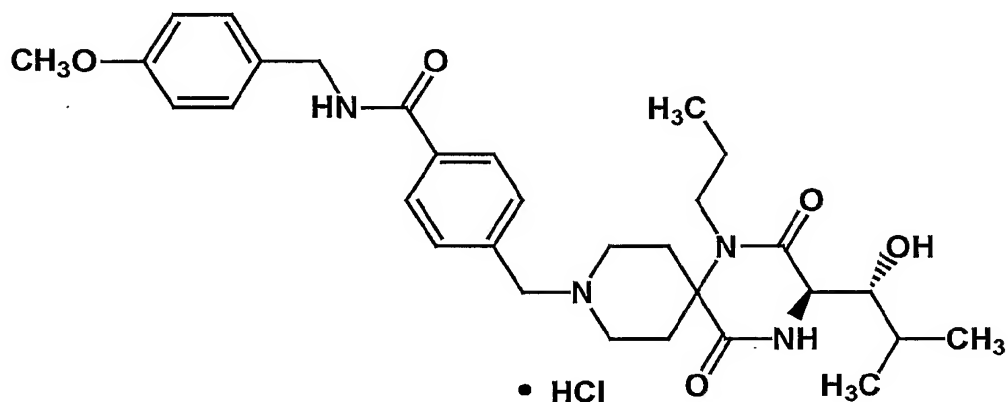
TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.40 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.20 (dd, J= 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.15-1.10 (m, 14H), 0.99 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 79 (2)

(3R) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3- ( (1R) - 1-ヒドロ

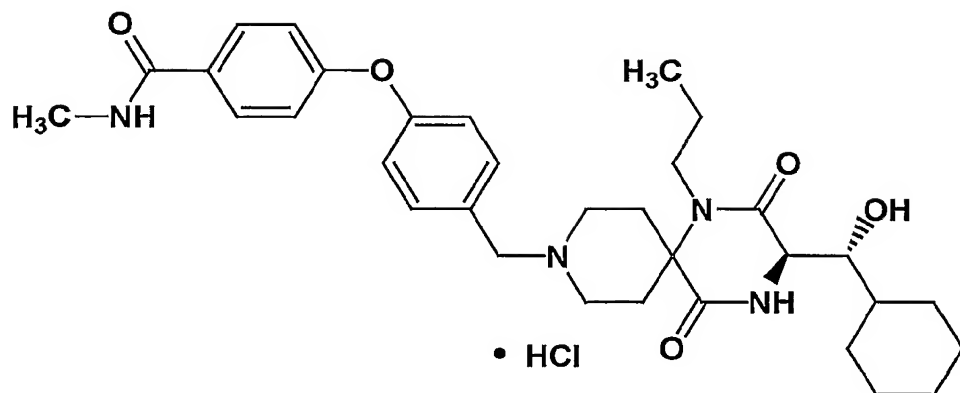
キシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(4-メトキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.58-2.26 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 1H),  
 10 1.46 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 80

- (3R)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (7) で製造した化合物を、3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)ベンズアルデヒドを用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.27 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.37-1.11 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

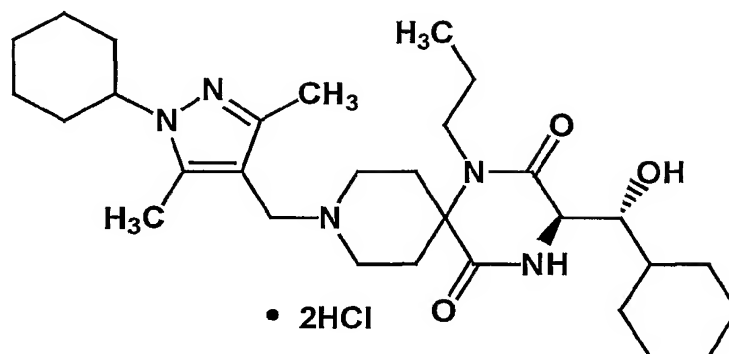
#### 実施例 80 (1) ~ 80 (5)

4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)ベンズアルデヒドの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 80 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 80 (1)

(3R)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3,5-ジメチル-1-シクロ

ヘキシルピラゾールー４－イルメチル)－１，４，９－トリアザスピロ〔５．  
 ５〕ウンデカン・２塩酸塩

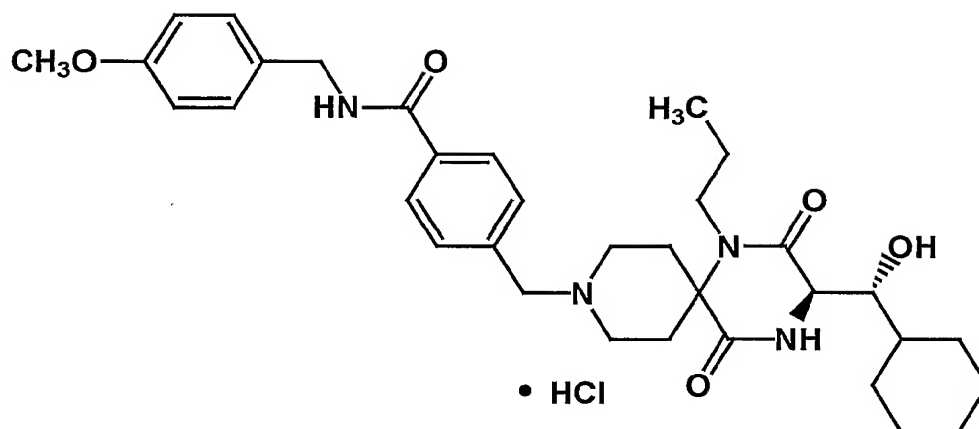


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15-1.05 (m, 22H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 80 (2)

(3R)－１－プロピル－２，５－ジオキソ－３－((1R)－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル)－９－(４－(４－メトキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)－１，４，９－トリアザスピロ〔５．  
 ５〕ウンデカン・塩酸塩

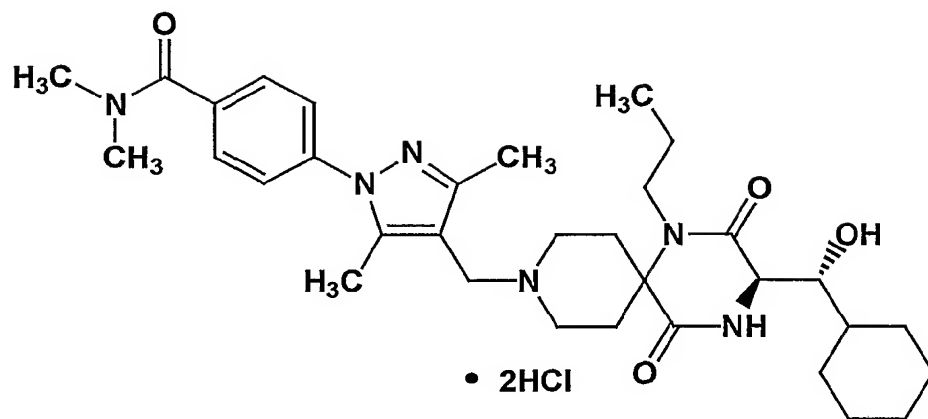


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.94 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (d, J= 1.8 Hz, 1H),  
 5 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 3H), 3.27 (dd, J= 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.57-2.26 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.54-1.05 (m, 4H), 1.03-0.80 (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 80 (3)

- 10 (3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 - ( 4 - (N, N - ジメチルアミノカルボニル) フェニル ) ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

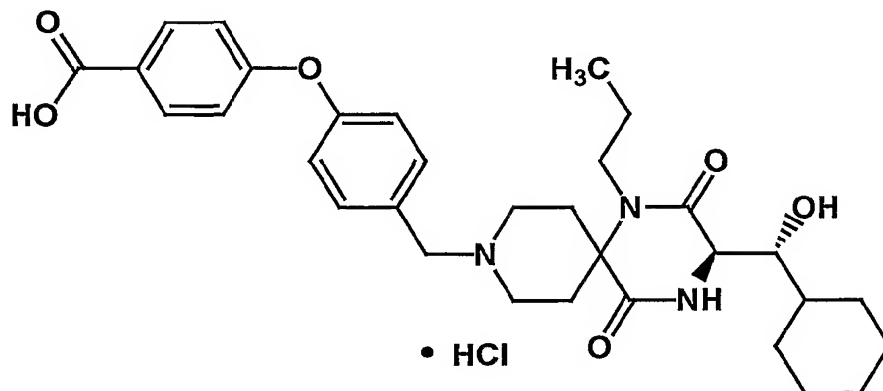


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63 (s, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.43 (m, 3H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.38-1.10 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 80 (4)

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

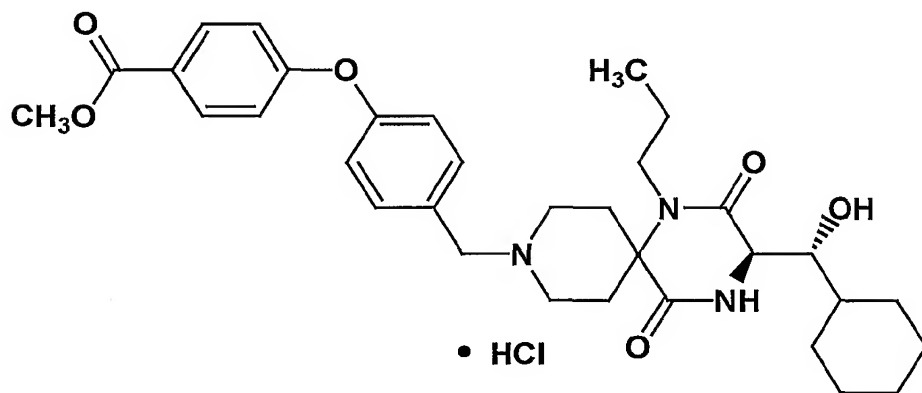




T L C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.4  
 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H),  
 3.75 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.55-2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m,  
 5 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.57-1.10 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 80 (5)

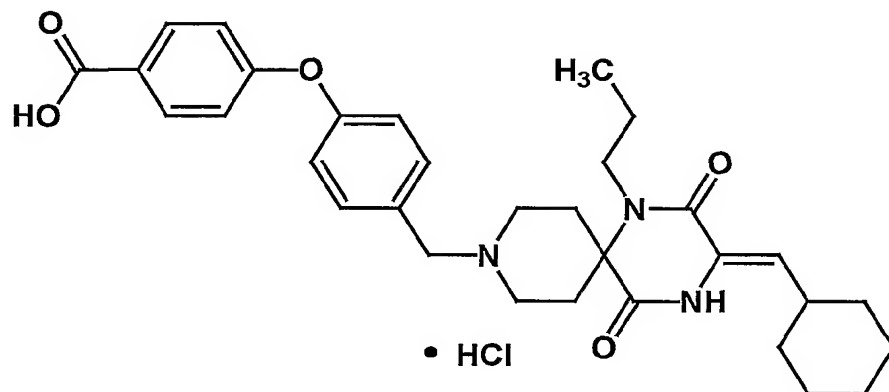
(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロ  
 キシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メトキシカルボニル  
 10 フェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
 ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.7  
 15 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H),  
 3.88 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.58-2.27 (m, 3H),  
 2.18-1.87 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.56-1.08 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  
 J= 7.2 Hz, 3H)。

### 20 実施例 81

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (1 - シクロヘキシルメチリデン) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



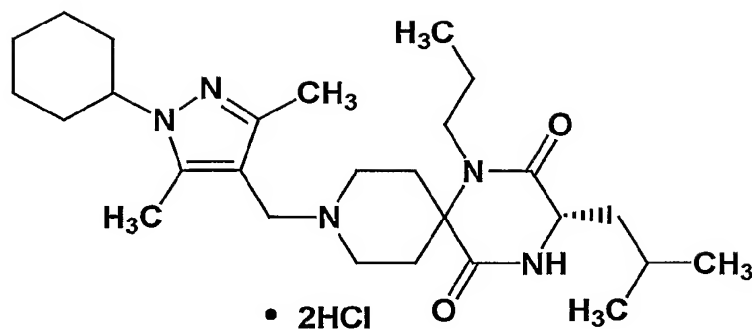
- 5 実施例 70 (42) で製造した化合物の代わりに、実施例 80 (5) で製造した化合物を用いて、実施例 71 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 7H), 1.50-1.08 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 82

- 15 (3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキシルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



(2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸の代わりに、相当するアミノ酸誘導体を、n-ブチルアミンの代わりに、相当するアミン誘導体を、3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、参考例 13 → 参考例 14 → 実施例 67 → 参考例 15 → 実施例 68 と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

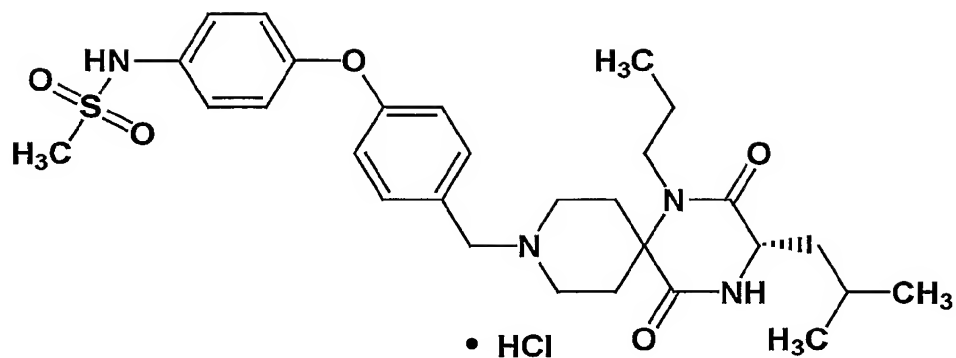
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.39-4.27 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.03-1.20 (m, 15H), 0.98-0.89 (m, 9H)。

#### 実施例 82 (1) ~ 82 (6)

1-シクロヘキシル-4-ホルミル-3, 5-ジメチルピラゾールの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 82 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 82 (1)

(3S) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

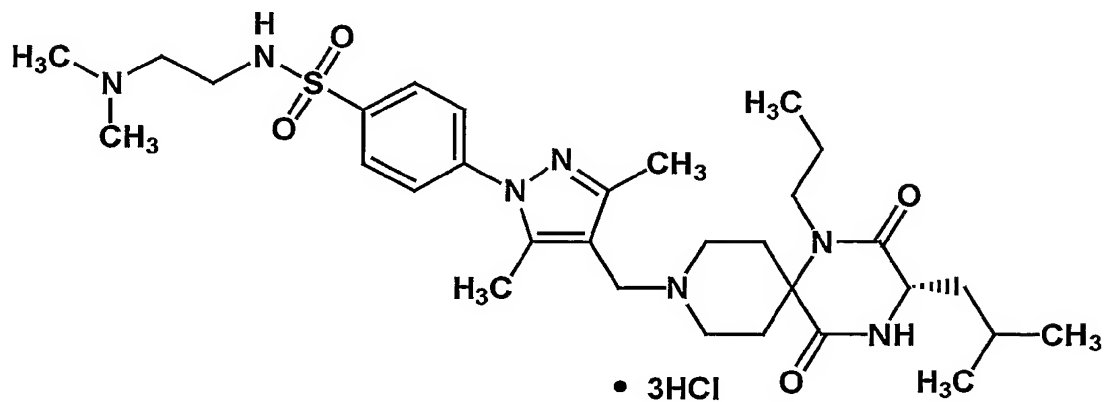


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 8 2 (2)

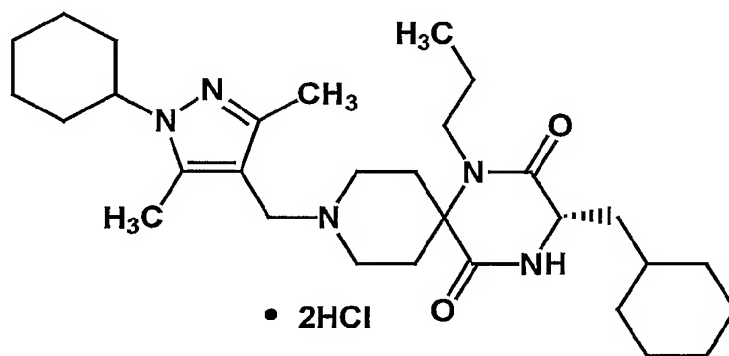
- 10 (3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルアミノスルホニル) フェニル) ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・3 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.09 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H),  
 4.02 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.50-3.40 (m,  
 2H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 6H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H),  
 5 2.30-2.08 (m, 2H), 1.92-1.45 (m, 5H), 0.99-0.89 (m, 9H)。

### 実施例 8 2 (3)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル -  
 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキシルピラゾール - 4 - イルメチル)  
 10 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩

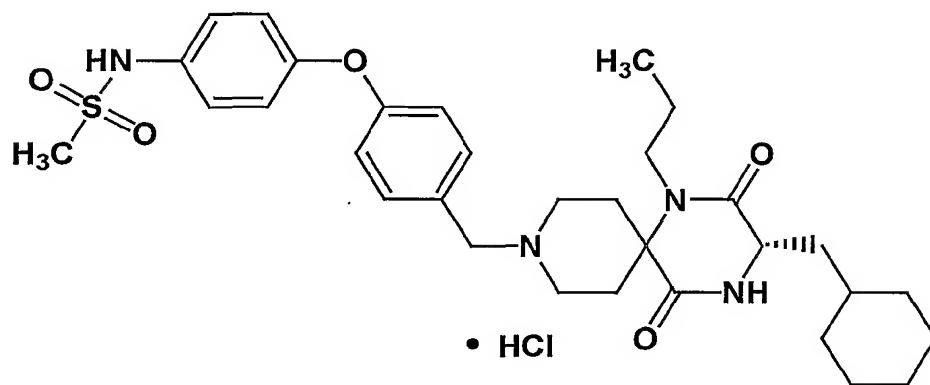


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.43-4.25 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.8, 4.5 Hz, 1H),  
 3.92-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.51 (s,  
 15 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25-2.03 (m, 2H), 2.03-1.40 (m, 19H), 1.40-1.08 (m, 4H), 1.05-  
 0.83 (m, 2H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 8 2 (4)

(3S) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル -  
 20 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルオキシ) フェニルメチル)

－1， 4， 9－トリアザスピロ〔5． 5〕ウンデカン・塩酸塩

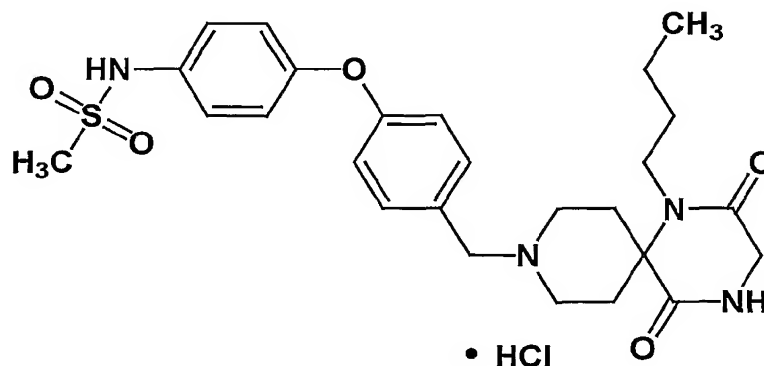


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.83-1.40 (m, 10H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 82 (5)

1－ブチル－2， 5－ジオキソ－9－（4－（4－メチルスルホニルアミノフェニルオキシ）フェニルメチル）－1， 4， 9－トリアザスピロ〔5． 5〕ウンデカン・塩酸塩



TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

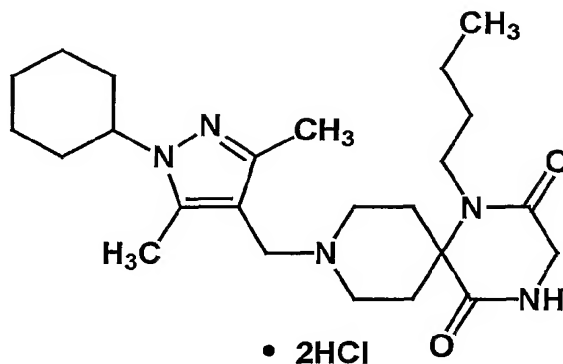
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.55-

5 3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H),

### 実施例 8 2 (6)

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-9-(3, 5-ジメチル-1-シクロヘキシルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・2塩酸塩



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.62-3.47 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 2H),

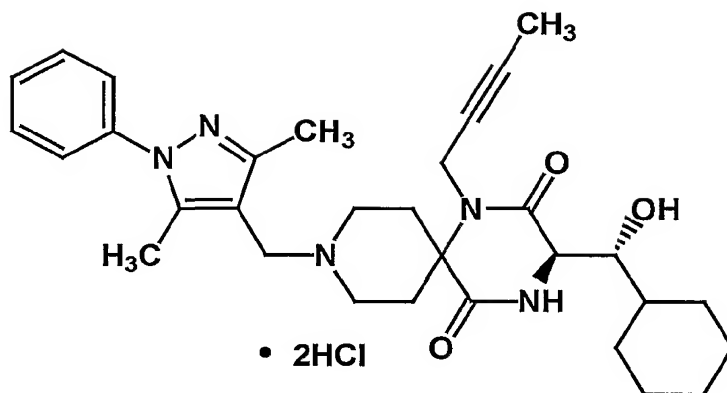
15 2.04-1.70 (m, 6H), 1.65-1.42 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 8 3

(3R)-1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3, 5-ジメチル-1-

20 -フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

## 5] ウンデカン・2 塩酸塩



(2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸の代わりに、(2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシプロパン酸を、  
 5 n-ブチルアミンの代わりに、2-ブチルアミンを、N-ベンジル - 4 - ピペリドン  
 の代わりに、N - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) メチル - 4 - ピペリドン、ベンジルイソニトリルの代わりに、  
 n-ブチルイソニトリルを用いて、参考例 13 → 参考例 14 → 実施例 67 と  
 10 同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

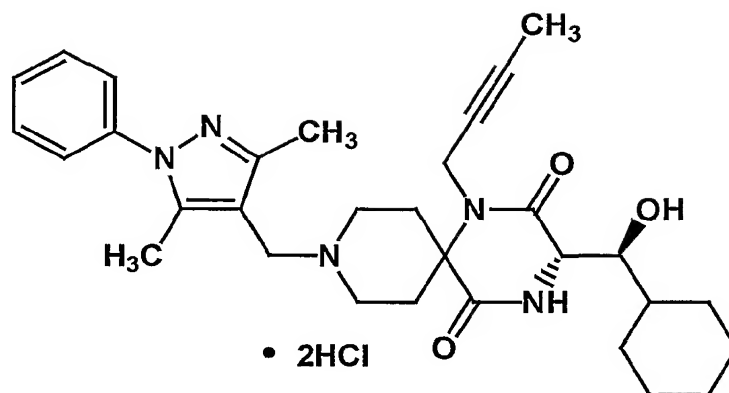
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H),  
 4.10-3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.74 (m, 1H),  
 2.56-2.34 (m, 8H), 2.24 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 7H), 1.44-1.12 (m,  
 15 3H), 1.05-0.82 (m, 2H)。

実施例 83 (1)

(3S) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 20



## 5] ウンデカン・2塩酸塩



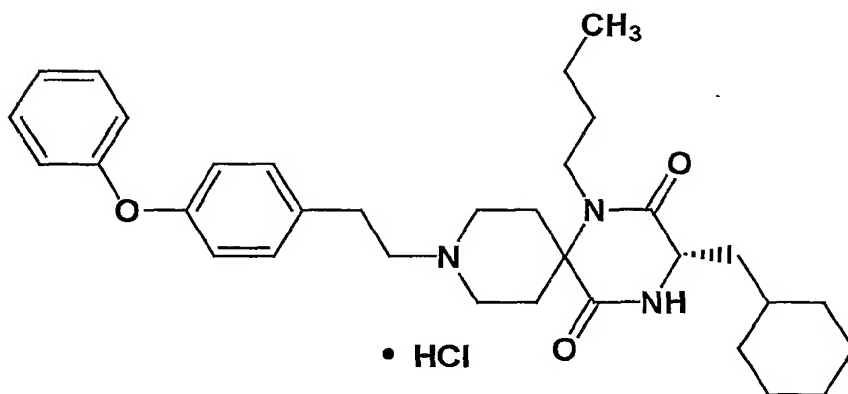
(2R, 3R) - 2 - (tert-butylcarbamoyl) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシプロパン酸の代わりに、(2S, 3S) - 2 - (tert-butylcarbamoyl) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシプロパン酸を用いて、実施例 8 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H),  
 10 4.10-3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.74 (m, 1H),  
 2.56-2.34 (m, 8H), 2.24 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 7H), 1.44-1.12 (m, 3H), 1.05-0.82 (m, 2H)。

実施例 8 4

15 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (2 - (4 - フェニルオキシフェニル) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



- PS-TsCl-HL 樹脂（商品名、Argonaut Technologies 社、カタログ番号 800366）（305mg）に 2-（4-フェニルオキシフェニル）エチルアルコール（112mg）のジクロロメタン（2mL）、ピリジン（2mL）溶液を加えた。
- 5 反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。樹脂をジクロロメタンで 3 回、ジメチルホルムアミドで 5 回、ジメチルホルムアミド：水＝3：1 で 5 回、テトラヒドロフランで 3 回、ジクロロメタンで 3 回、アセトニトリルで 3 回洗浄した。得られた樹脂に、参考例 15（2）で製造した化合物（116mg）のアセトニトリル（5mL）溶液とジイソプロピルエチルアミン（0.366mL）
- 10 を加えた。反応混合物を 70℃で 18 時間攪拌した。放冷後、アセトニトリルで樹脂を洗浄し、得られた洗浄液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）によって精製し、さらに塩酸で処理することによって、以下の物性値を有する本発明化合物（82mg）を得た。
- 15 TLC：R<sub>f</sub> 0.54（酢酸エチル：メタノール＝10：1）；
- NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 7.37-7.29 (m, 4H), 7.11(t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 4H), 4.06 (d, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.80-1.21(m, 15H), 0.98 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

実施例 8 4 (1) および 8 4 (2)

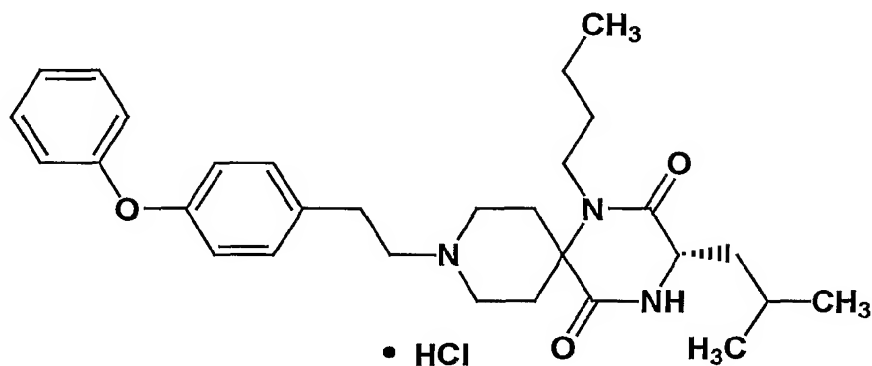
2- (4-フェニルオキシフェニル) エチルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を、参考例 1 5 (2) で製造した化合物の代わりに、参考例 1 5 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 8 4 と同様の操作をし、

5 以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 8 4 (1)

(3 S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) - 9- (2- (4-フェニルオキシフェニル) エチル) - 1, 4, 9-トリア

10 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.37-7.29 (m, 4H), 7.11(t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 4H), 4.03 (d, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 4H),

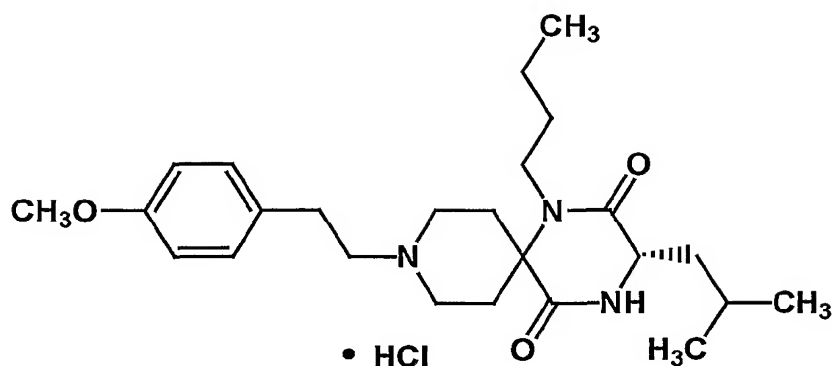
15 3.12-3.07 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.88-1.36 (m, 7H), 0.98 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

実施例 8 4 (2)

(3 S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- (2-メチルプロピル) - 9- (2- (4-メトキシフェニル) エチル) - 1, 4, 9-トリア

20 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

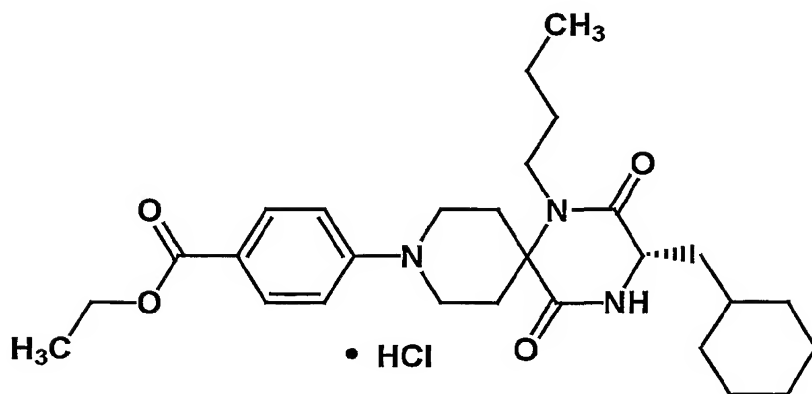


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.22 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.01 (d, J= 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.85-1.36(m, 7H), 0.97 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 8 5

10 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

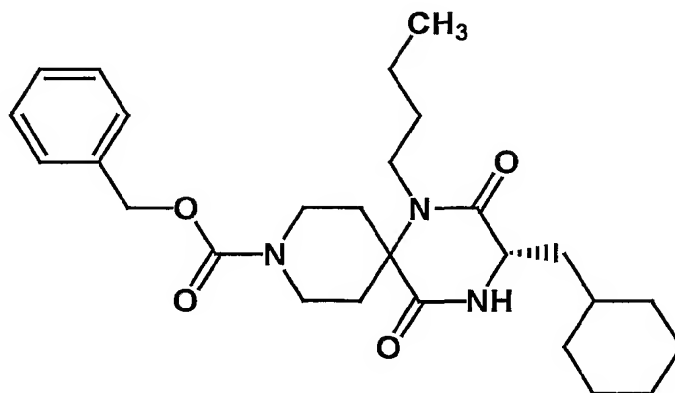


参考例 1 5 (2) で製造した化合物 (186 mg) のジメチルスルホキシ

- ド (3 ml) 溶液に、エチル 4-フルオロベンゾエート (164 mg) と炭酸カリウム (141 mg) を加えた。反応混合物を 140℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、*t*-ブチルメチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) によって精製し、さらに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液で処理し、以下の物性値を有する本発明化合物 (67 mg) を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31-4.15 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.85-1.46 (m, 10H), 1.44-1.19 (m, 5H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 参考例 16

- (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-ベンジルオキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン



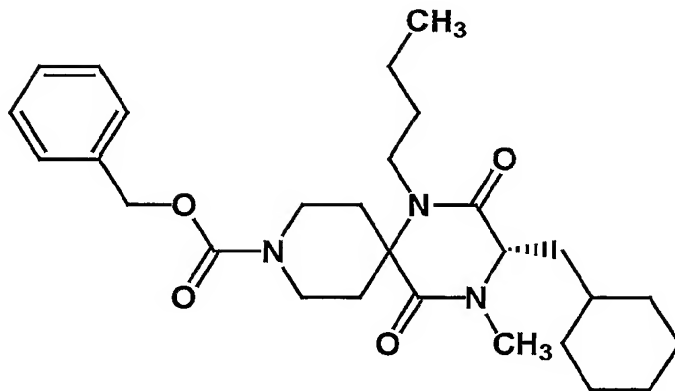
- (2R, 3R) - 2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸の代わりに、(3S) - 2-(*t*-ブトキシカル

ボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシルプロパン酸を、N - ベンジル - 4 - ピペリドンの代わりに、N - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ピペリドンを用いて、参考例 1 3 → 参考例 1 4 → 実施例 6 7 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- 5    T L C : R f    0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
      NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.39-7.31 (m, 5H), 6.48 (brs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.15 (brs, 2H),  
      4.00 (ddd, J= 9.6, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 3.76-3.16 (m, 4H), 2.02-1.12 (m, 19H), 1.08-0.88  
      (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

10    参考例 1 7

(3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 4 -  
 - メチル - 9 - ベンジルオキシカルボニル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
 5] ウンデカン



- 15    参考例 1 6 で製造した化合物 (1 g) のジメチルホルムアミド (20 ml)  
      溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (164 mg) を加えた。混合物  
      を室温で1時間攪拌した。混合物に氷冷下、ヨウ化メチル (0.3 ml) を加え  
      た。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に、氷水を加え、酢酸エ  
      チルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫  
 20    酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

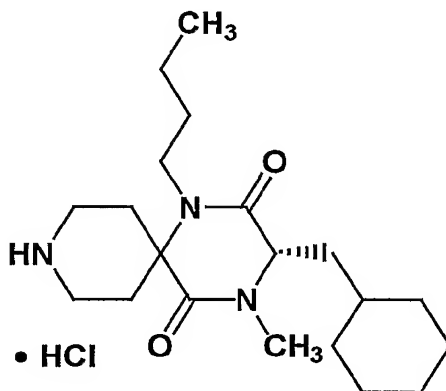
マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物（１ｇ）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.34（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.91 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.04-1.10 (m, 19H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

#### 参考例 18

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 4 -  
10 - メチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



参考例 17 で製造した化合物（１ｇ）のメタノール（２０ｍｌ）溶液に、  
１０％パラジウム炭素（６０ｍｇ）を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気  
下、室温で８時間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）を用いて、ろ  
15 過し、ろ液に４Ｎ塩化水素酢酸エチル溶液を加えて、濃縮し、以下の物性値  
を有する標題化合物（７９９ｍｇ）を得た。

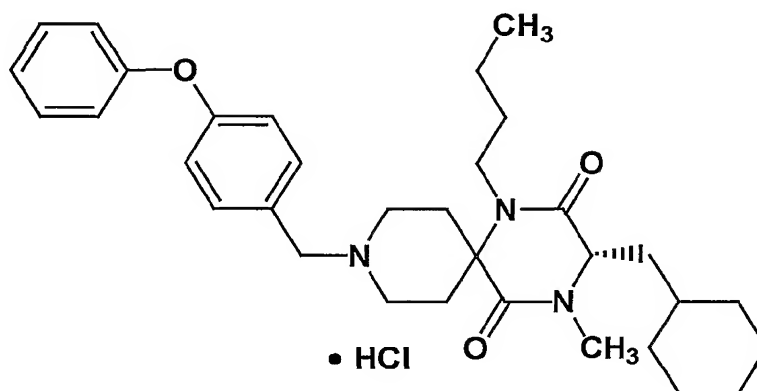
TLC : R<sub>f</sub> 0.28（クロロホルム：メタノール：酢酸＝９０：１０：１）；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.05 (dd, J= 7.5, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dt, J= 4.2, 12.9 Hz, 1H),  
3.59 (dt, J= 3.3, 12.9 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (brd, J= 5.4 Hz, 1H), 3.36 (brd, J=  
20 5.4 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.37 (dt, J= 5.4, 14.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J=

5.4, 14.4 Hz, 1H), 2.11 (brd, J= 14.4 Hz, 1H), 1.99 (brd, J= 14.4 Hz, 1H), 1.86-1.14 (m, 15H), 1.07-0.87 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 8 6

- 5 (3 S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 4 - メチル - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



- 参考例 1 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 1 8 で製造した化合物を用いて、実施例 6 8 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル) ;

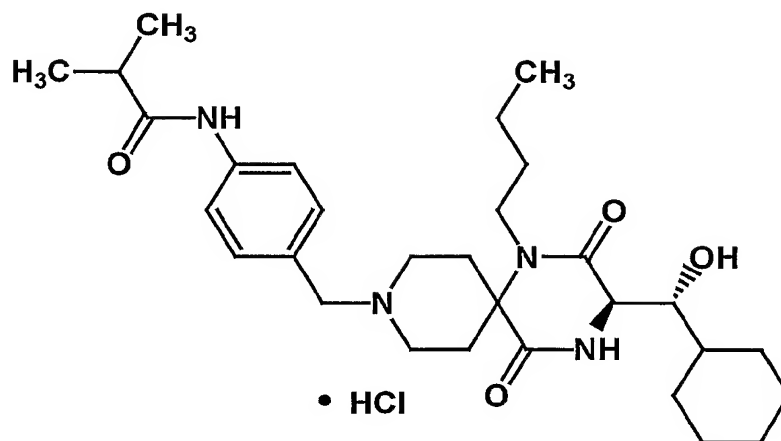
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.04 (dd, J= 7.2, 3.9 Hz, 1H), 3.68-3.43 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.48 (dd, J= 14.4, 5.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J= 14.4, 5.4 Hz, 1H), 2.16 (brd, J= 14.4 Hz, 1H), 2.03 (brd, J= 14.4 Hz, 1H), 1.86-1.58 (m, 8H), 1.53-1.14 (m, 7H), 1.07-0.86 (m, 2H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 8 7

- 20 (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキ



シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



- 5 参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (3) で製造した化合物を、3 - ホルミル - 6 - フェニルオキシピリジンの代わりに、4 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) ベンゾアルデヒドを用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.66-3.12 (m, 6H), 2.68-2.20 (m, 4H), 2.02-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

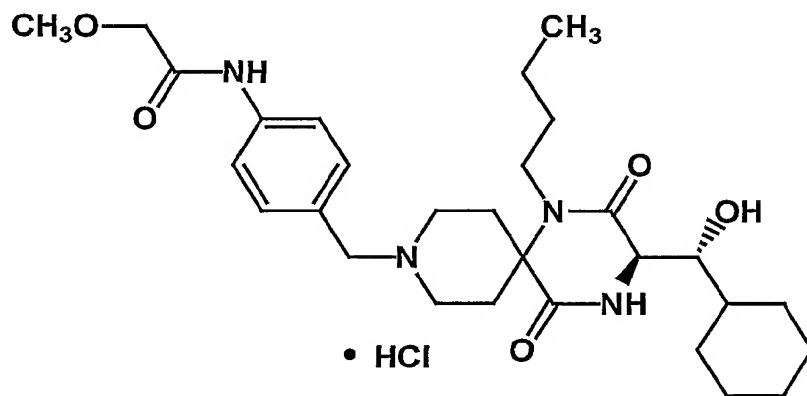
#### 15 実施例 87 (1) ~ 87 (6)

4 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) ベンゾアルデヒドの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 87 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 87 (1)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - メトキシアセチルアミ  
 ノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・

## 5 塩酸塩

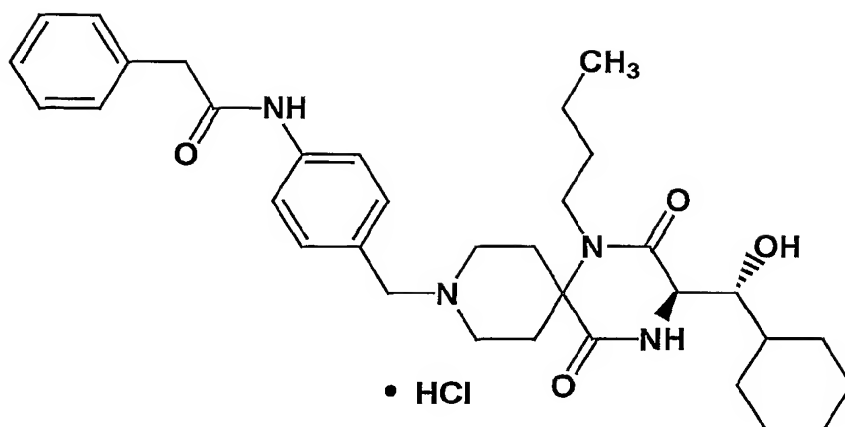


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.5 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz,  
 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.80-3.10 (m,  
 10 7H), 3.38 (s, 3H), 2.60-2.18 (m, 4H), 2.02-1.44 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.98-0.64  
 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 87 (2)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
 15 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - フェニルアセチルアミ  
 ノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・  
 塩酸塩

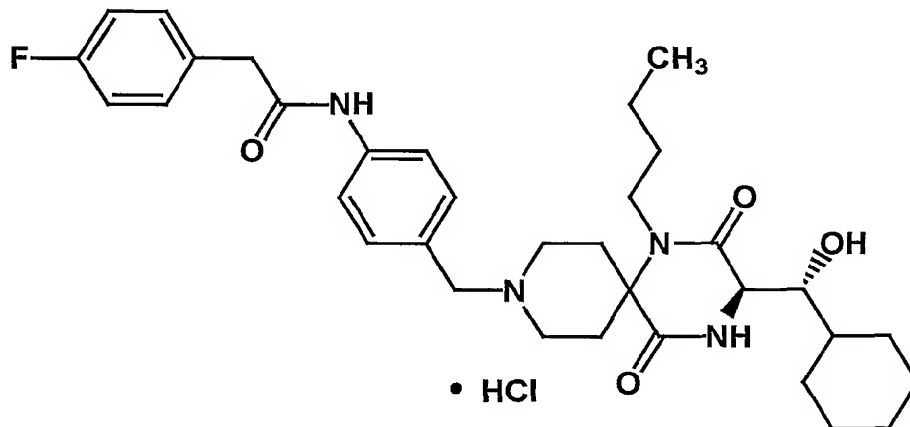


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40-7.18 (m, 5H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.84-3.10 (m, 8H), 2.62-2.18 (m, 4H), 2.04-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 87 (3)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) アセチルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

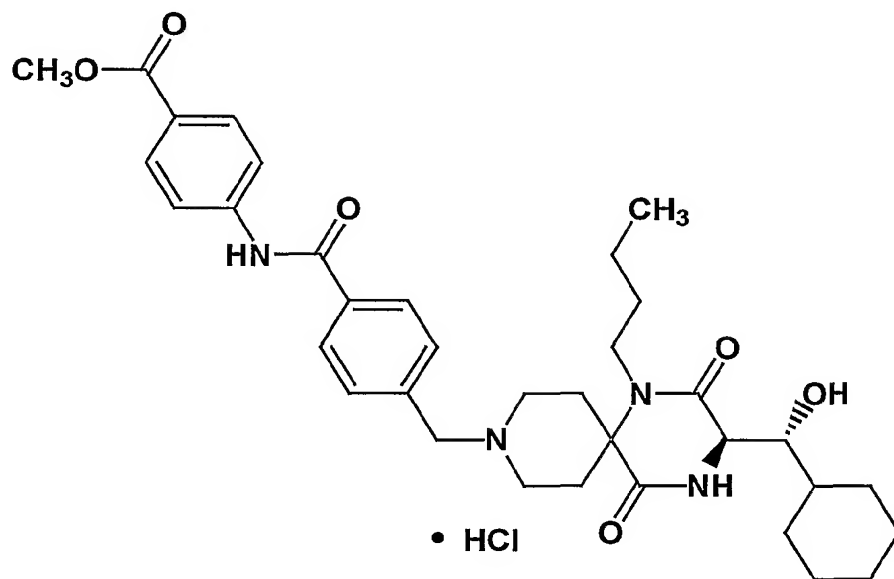


T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  10.8 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.4, 5.4$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.34-3.10 (m, 8H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 2.66-2.18 (m, 4H), 2.02-1.42 (m, 8H),  
 5 1.40-1.00 (m, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

#### 実施例 87 (4)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
 10 [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩

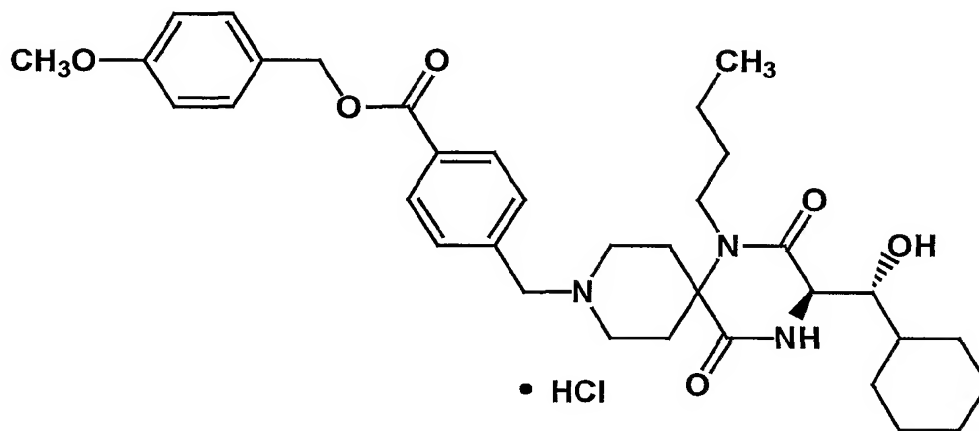


T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  10.90 (br.s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.97 (s, 4H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.90-3.06 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 2.62-2.20 (m, 3H), 2.06-1.42 (m, 8H), 1.40-1.02 (m, 6H), 0.98-0.66 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

### 実施例 87 (5)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニルメチルオキシカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

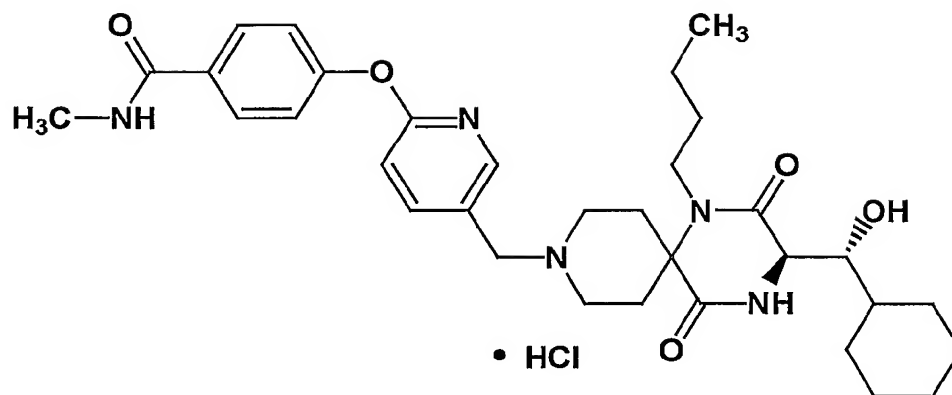


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.86-3.10 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 2.64-2.20 (m, 3H), 2.02-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.96-0.68 (m, 2H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 15 実施例 87 (6)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ ) ピリジーン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

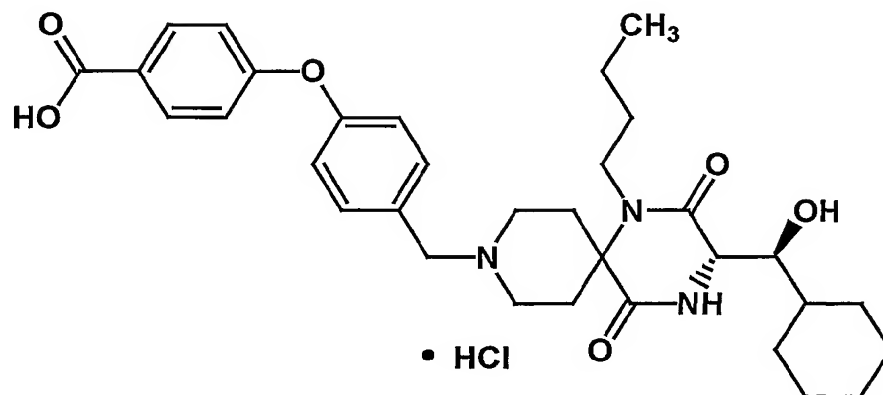


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 8 8

- 10 (3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン・塩酸塩



参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 (9) で製造した化合物を、3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、4-(4-カルボキシフェニルオキシ)ベンゾアルデヒドを用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

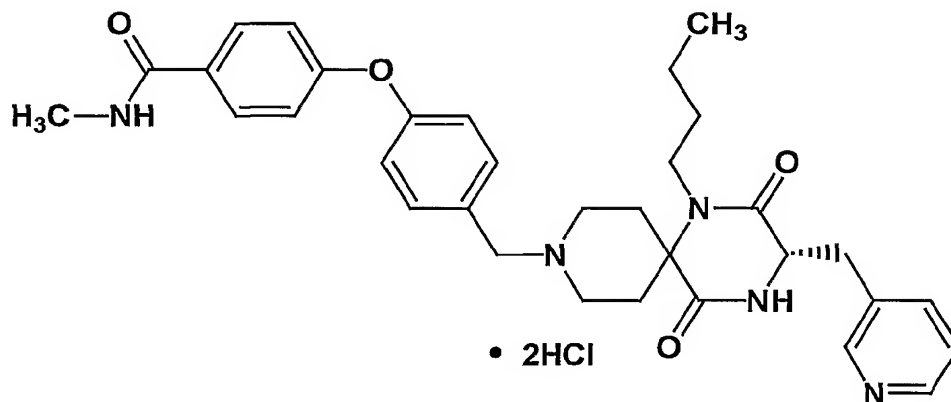
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.4 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88-3.12 (m, 7H), 2.64-2.20 (m, 3H), 2.06-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (m, 2H)。

10

#### 実施例 89

(3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



15

(2R, 3R) - 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-4-methylpentanoic acidの代わりに、N-tert-butoxycarbonyl-3-pyridyl-L-alanineを、N-benzyl-4-piperidoneの代わりに、N-(4-(4-methylaminocarbonylphenyloxy)phenylmethyl)-4-piperidone、ベンジルイソニトリルの代わりに、2-morpholinoethyl

20

ルイソニトリルを用いて、参考例 1 3 → 参考例 1 4 → 実施例 6 7 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

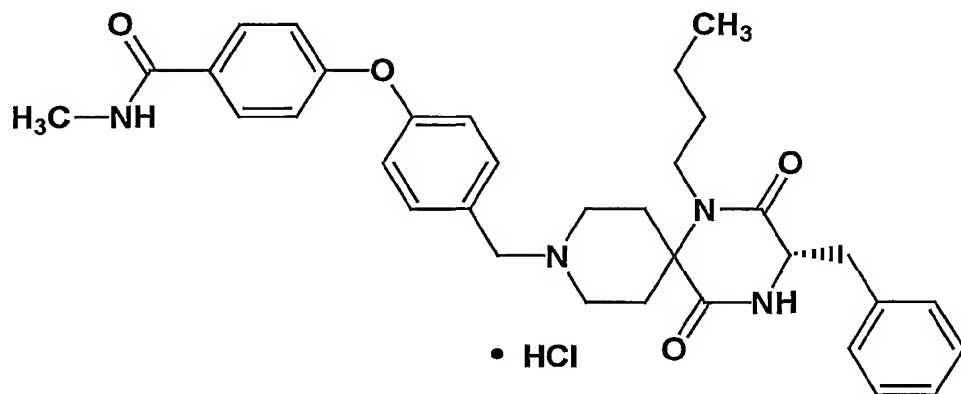
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.82-8.76 (m, 2H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.02 (m, 4H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.68-3.28 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 8 9 (1) ~ 8 9 (5)

N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニンの代わりに、相当するアミノ酸誘導体を用いて、実施例 8 9 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 15 実施例 8 9 (1)

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-フェニルメチル-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



20 T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 2 0 : 2 : 1) ;

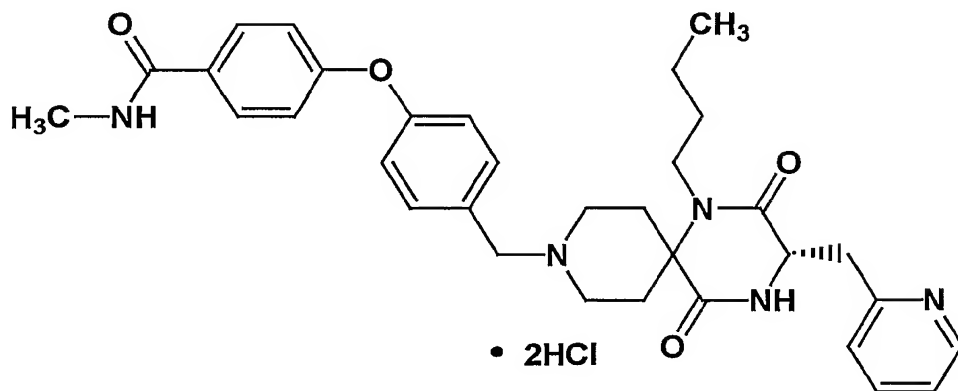


NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.04 (m, 9H), 4.36 (dd, J = 4.5, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.50-3.02 (m, 6H), 3.00-2.84 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60-1.24 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.04 (m, 1H)。

5

### 実施例 89 (2)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2 塩酸塩



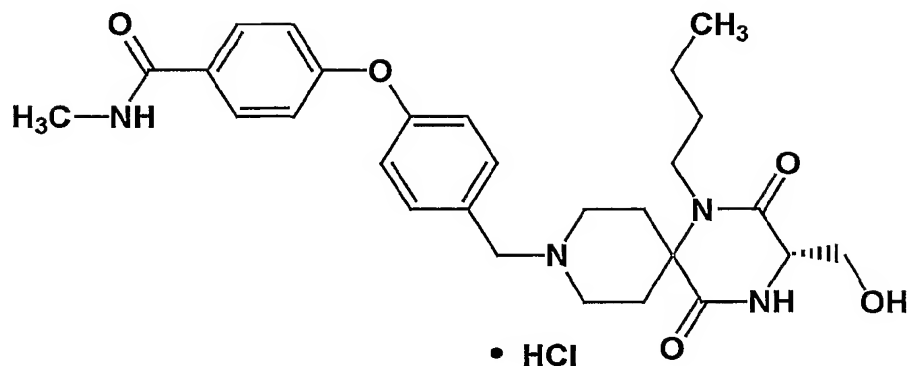
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.78 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.16-7.04 (m, 4H), 4.68 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (m, 1H),  
 15 3.70-3.32 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例 89 (3)

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ヒドロキシメチル - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1,  
 20

4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



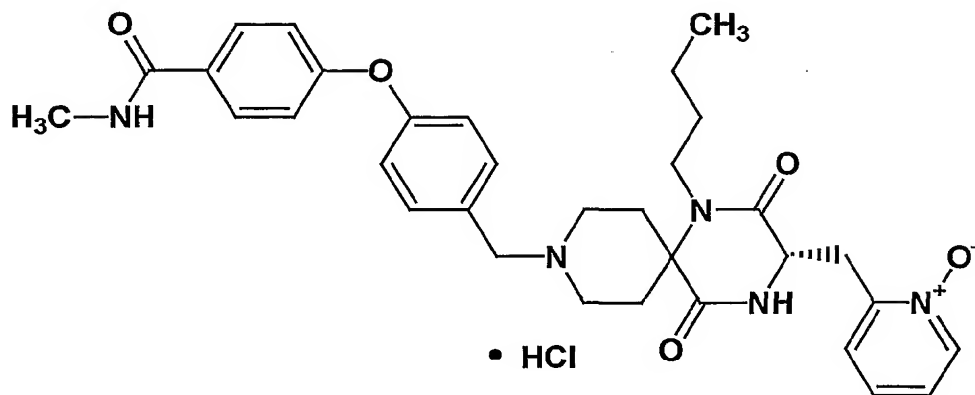
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J =

8.7 Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.80-3.44 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.36 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 3H)。

### 实施例 89 (4)

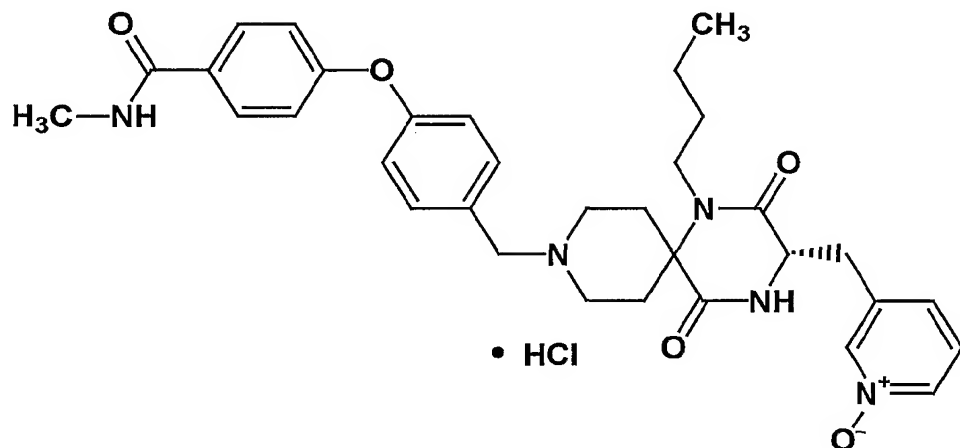
10 (3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(ピリジン-1-オキシド-2-イルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



T L C : R f 0.86 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.70 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H),  
 7.92-7.72 (m, 4H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20-7.06 (m, 4H), 4.67 (d, J = 6.3 Hz,  
 1H), 4.36 (s, 2H), 3.86-3.18 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.26 (m, 2H), 2.34-2.06 (m,  
 5 2H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.44-1.24 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 89 (5)

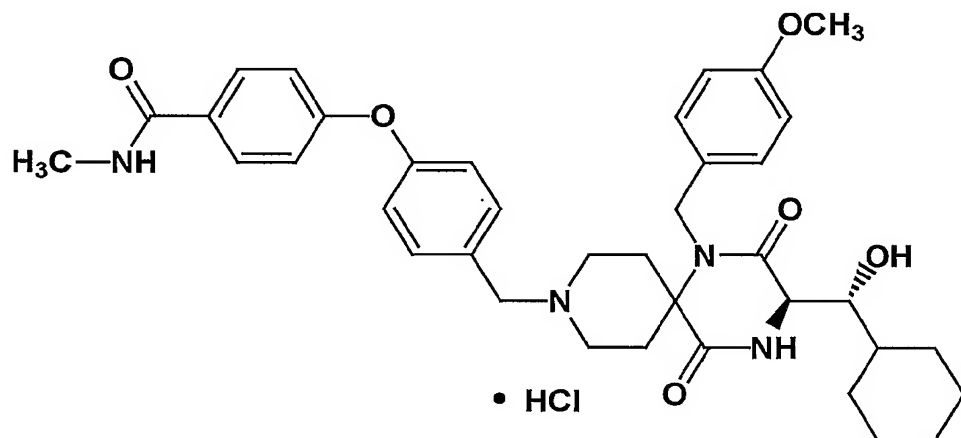
(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 1 - オキシド  
 - 3 - イルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオ  
 10 キシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ  
 ン・塩酸塩



T L C : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.74-8.60 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84  
 15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7  
 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m,  
 1H), 3.56-3.18 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.18 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.66 (m, 1H),  
 1.52-1.22 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

## 実施例 90

(3R) - 1 - (4-メトキシフェニルメチル) - 2, 5-ジオキソ - 3 -  
 ((1R) - 1-ヒドロキシ - 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4-  
 メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
 5 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



(2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-ヒドロキシ  
 シ - 4-メチルペンタン酸の代わりに、(2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシ  
 シカルボニルアミノ) - 3-シクロヘキシル - 3-ヒドロキシプロパン酸を、  
 10 n-ブチルアミンの代わりに、4-メトキシベンジルアミンを、N-ベンジ  
 ル - 4-ピペリドンの代わりに、N - (4 - (4-メチルアミノカルボニル  
 フェニルオキシ) フェニルメチル) - 4-ピペリドン、ベンジルイソニトリ  
 ルの代わりに、2-モルホリノエチルイソニトリルを用いて、参考例 13 →  
 参考例 14 → 実施例 67 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化  
 15 合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz,  
 2H), 4.48 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58-3.18

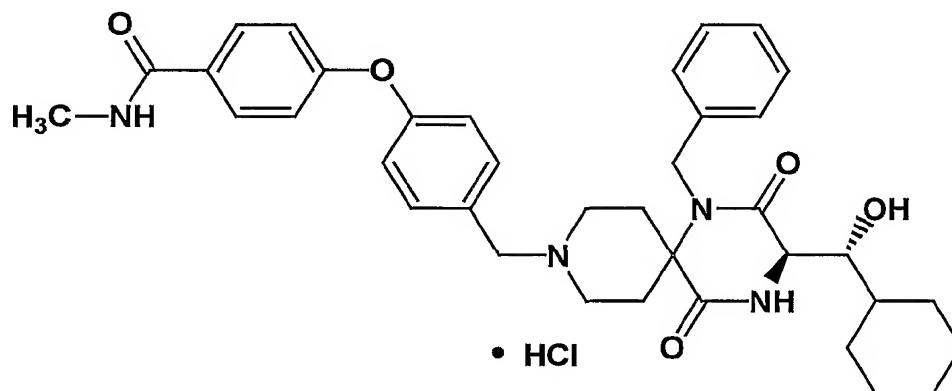
(m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.66-2.28 (m, 3H), 2.16-1.58 (m, 7H), 1.40-0.82 (m, 5H)。

#### 実施例 90 (1) ~ 90 (4)

4-メトキシベンジルアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、実施  
5 例 90 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 90 (1)

(3R) - 1 - フェニルメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 -  
ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノ  
10 カルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピ  
ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



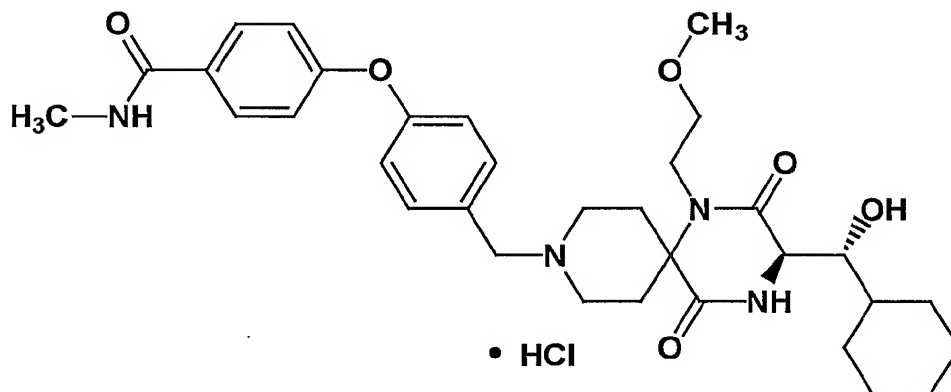
TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.02 (m,  
15 5H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.33 (s, 4H),  
3.96 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54-3.18 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.64-2.28 (m, 3H), 2.14-  
1.58 (m, 7H), 1.40-0.80 (m, 5H)。

#### 実施例 90 (2)

20 (3R) - 1 - (2-メトキシエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R)

— 1 — ヒドロキシ — 1 — シクロヘキシルメチル) — 9 — (4 — (4 — メチル  
アミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) — 1, 4, 9 — トリア  
ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

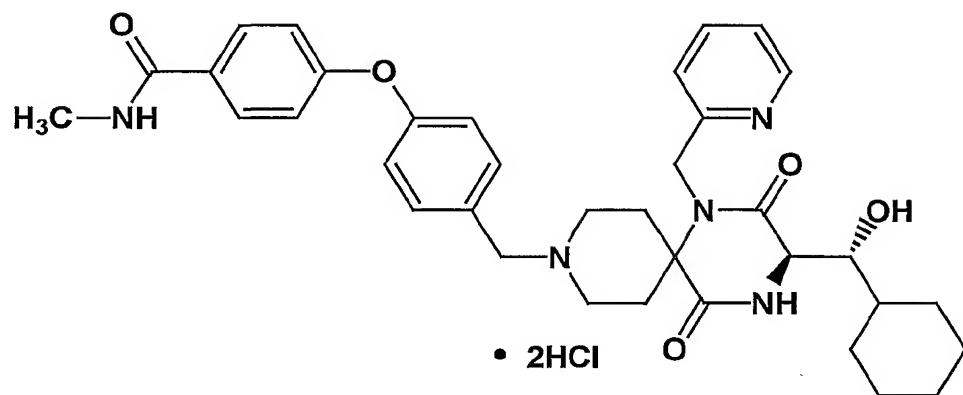


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86-3.18 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.60-1.58 (m, 10H), 1.42-0.80 (m, 5H)。

10

#### 実施例 90 (3)

- (3R) — 1 — (ピリジン — 2 — イルメチル) — 2, 5 — ジオキソ — 3 — ((1  
R) — 1 — ヒドロキシ — 1 — シクロヘキシルメチル) — 9 — (4 — (4 — メ  
チルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) — 1, 4, 9 — ト  
15 リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.83 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.76 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 8.54 (td, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H),

8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65

5 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.02 (m, 4H), 5.34-5.20 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (d, J =

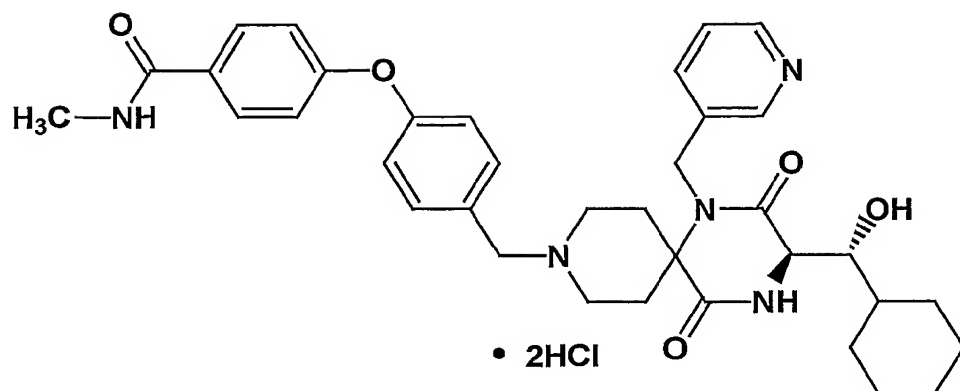
1.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.90 (s,

3H), 2.72-2.54 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.82-1.50 (m, 4H),

1.28-1.06 (m, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H)。

#### 10 実施例 90 (4)

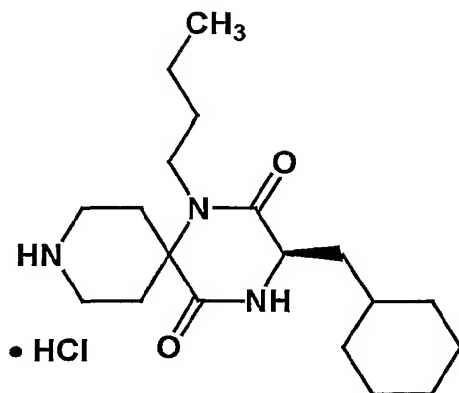
(3R) - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H),  
 8.03 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-  
 5 7.02 (m, 4H), 5.19 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 3H),  
 3.90 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.74-2.42  
 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 4H), 1.32-1.06 (m, 3H), 1.02-0.80 (m, 2H)。

### 参考例 19

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



(2R, 3R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-ヒドロキシ - 4-メチルペンタン酸の代わりに、N-t-ブトキシカルボニル-D-



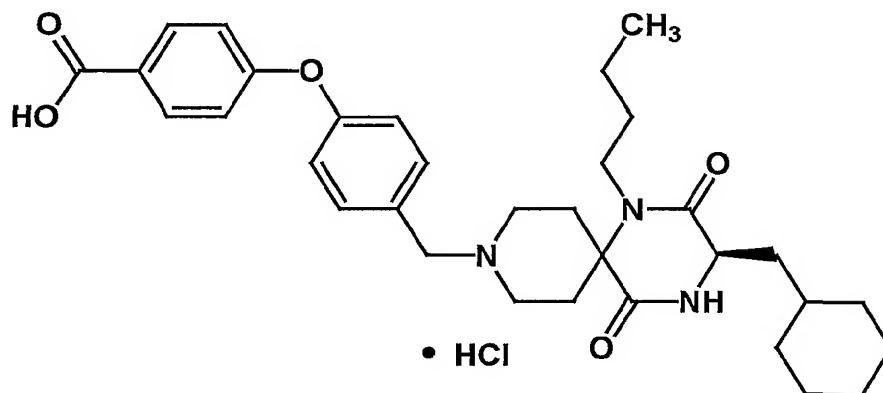
シクロヘキシルアラニンを用いて、参考例 1 3 → 参考例 1 4 → 実施例 6 7 → 参考例 1 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.59 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.05 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 2.39-2.07 (m, 4H), 1.80-1.49 (m, 10H), 1.45-1.19 (m, 5H), 1.03-0.91 (m, 5H) ;  
比旋光度 :  $[\alpha]_D +35.5$  (c 1.05、メタノール、21°C) 。

### 実施例 9 1

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシルメチル - 9  
10 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9  
- トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



参考例 1 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 1 9 で製造した化合物を、  
3 - ホルミル - 6 - フェニルオキシピリジンの代わりに、4 - (4 - カルボ  
15 キシフェニルオキシ) ベンゾアルデヒドを用いて、実施例 6 8 と同様の操作  
をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

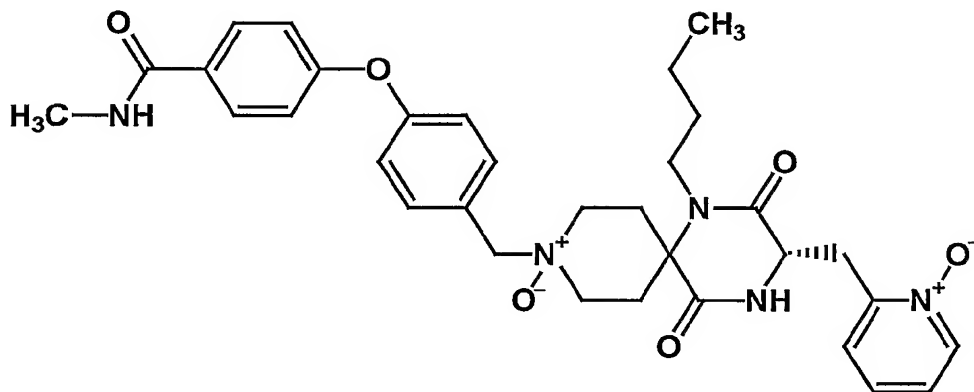
T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  10.92 (br-s, 1H), 8.41 (br-s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s,  
20 2H), 3.91 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 6H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H),

1.72-1.35 (m, 10H), 1.32-1.14 (m, 5H), 0.90-0.78 (m, 5H)。

## 実施例 9 2

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 1 - オキシド  
5 - 2 - イルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルオ  
キシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ  
ン・9 - オキシド

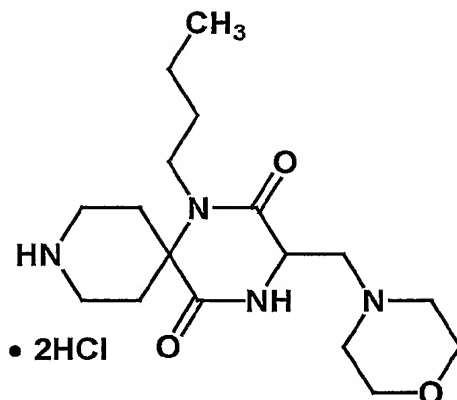


実施例 8 9 (2) で製造した化合物のフリー体 (117 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に、室温にて 3 - クロロ過安息香酸 (114 mg) のクロロホルム (4 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア社、NH-DM1020、クロロホルム) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (100 mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.81 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.16-6.98 (m, 4H), 6.32 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 4H), 3.87 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.66-3.34 (m, 4H), 3.16-2.86 (m, 4H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.84-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例 20

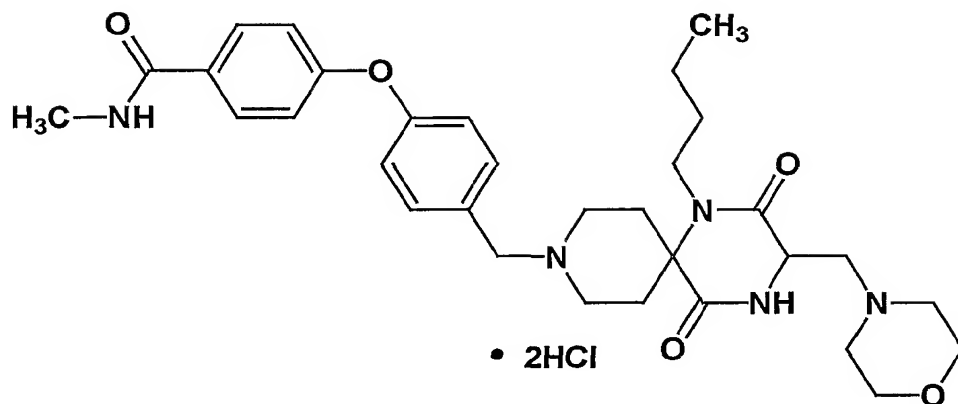
1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(モルホリン-4-イルメチル)1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



- 5 (2R, 3R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-4-methylpentanoic acidの代わりに、2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(モルホリン-4-イル)プロパン酸を用いて、参考例13→参考例14→実施例67→参考例15と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.07 (クロロホルム:メタノール=10:1);  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 4.76 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05-3.82 (m, 6H), 3.71-3.40 (m, 10H), 2.41 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 1.98-1.54 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

15 実施例 93

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(モルホリン-4-イルメチル)9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩



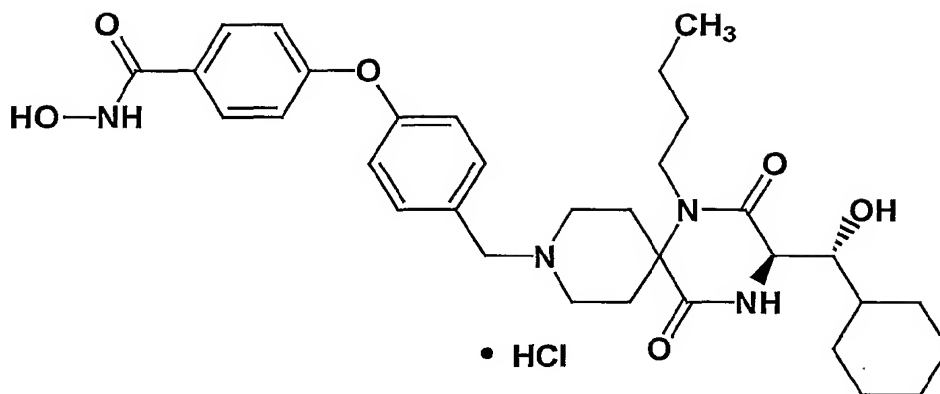
参考例 15 で製造した化合物の代わりに、参考例 20 で製造した化合物を、  
 3-ホルミル-6-フェニルオキシピリジンの代わりに、4-(4-メチル  
 アミノカルボニル)フェニルオキシベンゾアルデヒドを用いて、実施例 6 8  
 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J =  
 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H),  
 4.10-3.85 (m, 5H), 3.76-3.43 (m, 9H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.63-2.43 (m,  
 10 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz,  
 3H)。

#### 実施例 94

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキ  
 15 シー 1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-(N-ヒドロキシカル  
 バモイル)フェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピ  
 ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



実施例 75 (54) で製造した化合物 (120 mg) と (1-メトキシイソプロピル) オキシアミン (31 mg) のジメチルホルムアミド (1.6 ml) 懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (68  $\mu$ l)、1-エチル-3-[3-

5 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (56 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (40 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、1 N塩酸 (2 ml) を加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のメタノール溶

10 液に、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (116 mg) を得た。

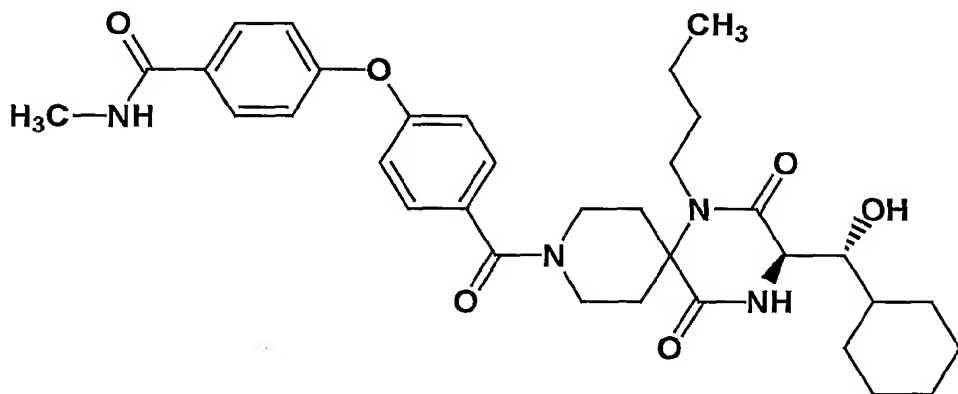
TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J =

15 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.30-3.11 (m, 2H), 2.58-2.27 (m, 3H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.93-1.60 (m, 5H), 1.50-1.09 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20 実施例 9 5

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルカルボニル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



5

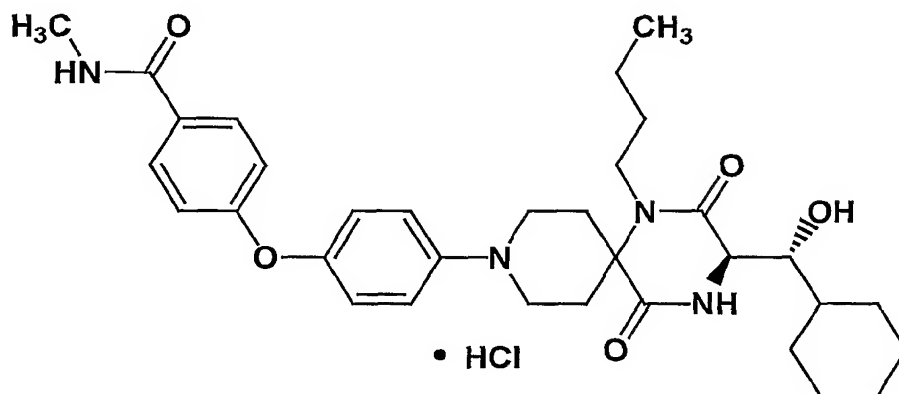
4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルオキシ)安息香酸 (53.8mg) のジメチルホルムアミド (4ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (34.9mg) と 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (49.5mg) を加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物に実施例69(3)で製造した化合物 (100mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出物を10%クエン酸水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10:1) によって精製し、エーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (56.1mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.12-2.98 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.42-0.80 (m, 19H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

20

## 実施例 9 6

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフエニルオキシ) フェニル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



(2 R, 3 R) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸の代わりに、(2 R, 3 R) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシプロパン酸を、N - ベンジル - 4 - ピペリドンの代わりに、N - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフエニルオキシ) フェニル) - 4 - ピペリドン、ベンジルイソニトリルの代わりに、2 - モルホリノエチルイソニトリルを用いて、参考例 1 3 → 参考例 1 4 → 実施例 6 7 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 3H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.90-2.52 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz,

3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

### 実施例 9 7

ヒト P B M C への H I V - 1 感染の阻害作用

- 5 ヒト P B M C (末梢血単核細胞) は H I V 陰性の健常人からフィコールハイパック (Ficol-Hipaque) 密度勾配遠心で単離し、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  の P H A (Phytohemagglutinin) 存在下で 3 日間培養した。P H A 刺激 P B M C を  $1 \times 10^6 \text{ cells}/\text{ml}$  になるように 10 % 血清を含む R P M I 1640 に懸濁し、96 ウエルマイクロプレートにまきこんだ。さらに各種濃度の被験化合物単独存在
- 10 下または他の抗 H I V 阻害剤 (例えば、A Z T (ジドブジン) または A M D 3100) との共存下で、50 T C I D<sub>50</sub> の各種 H I V - 1 株 (例えば H I V - 1<sub>L A 1</sub>、H I V - 1<sub>N L 4 - 3</sub>、H I V - 1<sub>B a L</sub>、H I V - 1<sub>J R F L</sub>、H I V - 1<sub>89. 6</sub>、H I V - 1<sub>H I V - 1 E R S 104 p r e</sub>、H I V - 1<sub>J S L</sub>、H I V - 1<sub>M M</sub>、H I V - 1<sub>T M</sub>、H I V - 1<sub>M O K W</sub> 等) を暴露した。7 日間培養した後、培養上清中の
- 15 H I V - 1 p 24 抗原の量をルミパス・エフ (Lumipulse F ; 富士レビオ) を用いた E I A 法により測定した。

- ヒト P B M C への H I V - 1 感染に対して、実施例 2 (1) 化合物と A M D 3100 の併用による阻害効果を検討した。各種濃度の実施例 2 (1) 化合物および A M D 3100 を単独またはそれぞれを組み合わせる添加しアッセイを行なった。実施例 2 (1) 化合物 H I V - 1<sub>89. 6</sub> 及び H I V - 1<sub>B a L</sub> と H I V - 1<sub>N L 4 - 3</sub> の混合ウィルスを用いた結果を表 1 と 2 に示した。化合物の未添加時の p 24 量を 100 % とした時の両化合物の阻害効果を % コントロールで示した。
- 20



表1：HIV-1<sub>89.6</sub>に対する実施例2(1)化合物とAMD3100の併用阻害効果

		実施例 2 (1) 化合物		
		(μM)	0	0.1
AMD3100	0	100	72.0	64.5
	0.01	58.3	38.0	15.1
	0.1	6.9	6.0	0.7

%コントロール

表2：HIV-1<sub>BaL</sub>とHIV-1<sub>NL4-3</sub>混合ウイルス(1:1)に対する実施例2(1)化合物とAMD3100の併用阻害効果

		実施例 2 (1) 化合物		
		(μM)	0	0.1
AMD3100	0	100	63.8	52.4
	0.1	59.1	32.1	10.5
	1	44.2	17.8	1.5

%コントロール

ヒトPBMCへの野生型HIV-1 (HIV-1<sub>MOKW</sub>) および逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤に対する多剤耐性HIV-1 (HIV-1<sub>JSL</sub> およびHIV-1<sub>MM</sub>) 感染における実施例2(1)化合物の阻害効果を検討した。実施例2(1)化合物の各種ウイルスに対する阻害効果(IC<sub>50</sub>値)を表3に示した。

表3：逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤に対する多剤耐性HIV-1株HIV-1<sub>JSL</sub>及びHIV-1<sub>MM</sub>のヒトPBMCへの感染に対する阻害効果

	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		
	野生型HIV-1 HIV-1 <sub>MOKW</sub>	多剤耐性株HIV-1	
		HIV-1 <sub>JSL</sub>	HIV-1 <sub>MM</sub>
実施例2(1)化合物	0.040 $\pm$ 0.029	0.064 $\pm$ 0.011	0.048 $\pm$ 0.062

ヒトPBMCへのHIV-1<sub>BaL</sub>感染に対して、実施例2(1)化合物と抗HIV阻害剤サキナビル(SQV)の併用による阻害効果を検討した。実施例2(1)化合物およびサキナビル(SQV)を単独またはそれぞれを組み合わせた効果を表4に示した。化合物の未添加時のp24量を100%とした時の両化合物の阻害効果を%コントロールで示した。

表4：HIV-1<sub>BaL</sub>のヒトPBMCへの感染に対する  
実施例2(1)化合物とサキナビル(SQV)の併用阻害効果

		実施例2(1)化合物	
(μM)		0	0.1
サキナビル	0	100	75.4
	0.01	53.8	44.3

%コントロール

ヒトPBMCへのHIV-1<sub>BaL</sub>感染に対して、実施例75(54)化合物と抗HIV阻害剤サキナビル(SQV)の併用による阻害効果を検討した。実施例75(54)化合物およびサキナビル(SQV)を単独またはそれぞれを組み合わせた効果を表5に示した。化合物の未添加時のp24量を100%とした時の両化合物の阻害効果を%コントロールで示した。

表5：HIV-1<sub>BaL</sub>のヒトPBMCへの感染に対する  
実施例75(54)化合物とサキナビル(SQV)の併用阻害効果

		実施例75(54)化合物			
(nM)		0	0.2	1	5
サキナビル	0	100	64.2	34.2	10.6
	1	78.1	66.0	32.8	10.8
	5	67.7	52.0	29.3	6.1
	25	5.9	5.7	3.8	1.6

%コントロール

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 9- (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)-1-ブチル-3-
- 5 シクロヘキシルメチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ
- [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 . . . . . 5.0 g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) . . . . . 0.2 g
- ・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . . . 0.1 g
- ・微結晶セルロース . . . . . 4.7 g

10

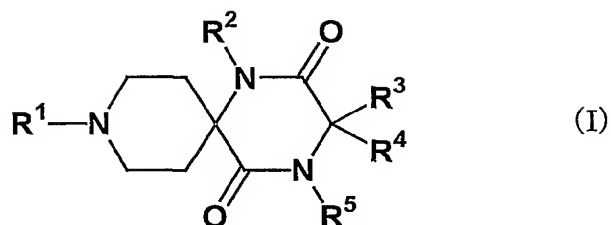
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- 15 ・ 9- (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)-1-ブチル-3-
- シクロヘキシルメチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ
- [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 . . . . . 2.0 g
- ・マンニトール . . . . . 20 g
- ・蒸留水 . . . . . 500 ml

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 [式中、R<sup>1</sup>は、
- (1) 水素原子、
- (2) C 1 ~ 1 8 アルキル基、
- (3) C 2 ~ 1 8 アルケニル基、
- (4) C 2 ~ 1 8 アルキニル基、
- 10 (5) -COR<sup>6</sup>、
- (6) -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、
- (7) -COOR<sup>9</sup>、
- (8) -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、
- (9) -COCOOR<sup>11</sup>、
- 15 (10) -CONR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>、
- (11) Cy c 1、または
- (12) (a)ハロゲン原子、(b)-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(c)-COOR<sup>9</sup>、(d)-OR<sup>14</sup>、
- (e)-SR<sup>15</sup>、(f)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、(g)-NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、(h)-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、
- (i)-OCOR<sup>22</sup>、(j)-NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、(k)-NR<sup>25</sup>COOR<sup>26</sup>、(l)-NR<sup>27</sup>
- 20 CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>、(m)Cy c 1、(n)ケト基および(o)-N(SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>から
- 任意に選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 1 8 アルキル基、
- C 2 ~ 1 8 アルケニル基、または C 2 ~ 1 8 アルキニル基を表わし、

$R^6 \sim R^9$ 、 $R^{11} \sim R^{21}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ および $R^{27} \sim R^{29}$ は、それぞれ独立して

(1)水素原子、

(2)C 1～8アルキル基、

5 (3)C 2～8アルケニル基、

(4)C 2～8アルキニル基、

(5)C y c 1、または

(6)(a)C y c 1、(b)ハロゲン原子、(c)–OR<sup>30</sup>、(d)–SR<sup>31</sup>、(e)–NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>、

(f)–COOR<sup>34</sup>、(g)–CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>、(h)–NR<sup>37</sup>COR<sup>38</sup>、(i)–NR<sup>39</sup>

10 SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>および(j)–N(SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>)<sub>2</sub>から任意に選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わすか、

$R^7$ と $R^8$ 、 $R^{20}$ と $R^{21}$ 、 $R^{28}$ と $R^{29}$ は一緒になって、

1)C 2～6アルキレン基、

15 2)–(C 2～6アルキレン基)–O–(C 2～6アルキレン基)–、

3)–(C 2～6アルキレン基)–S–(C 2～6アルキレン基)–、または

4)–(C 2～6アルキレン基)–NR<sup>195</sup>–(C 2～6アルキレン基)–(基中、R<sup>195</sup>は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。)を表わし、

20  $R^{10}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{24}$ および $R^{26}$ はそれぞれ独立して、

(1)C 1～8アルキル基、

(2)C 2～8アルケニル基、

(3)C 2～8アルキニル基、

(4)C y c 1、または

25 (5)(a)C y c 1、(b)ハロゲン原子、(c)–OR<sup>30</sup>、(d)–SR<sup>31</sup>、(e)–NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>、

(f)–COOR<sup>34</sup>、(g)–CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>、(h)–NR<sup>37</sup>COR<sup>38</sup>、(i)–NR<sup>39</sup>

$\text{SO}_2\text{R}^{40}$  および(j)-N ( $\text{SO}_2\text{R}^{40}$ )<sub>2</sub> から任意に選択される 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、または C 2～8 アルキニル基を表わし、

R<sup>30</sup>～R<sup>37</sup> および R<sup>39</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8 アルキル基、C y c 1、または C y c 1 によって置換された C 1～8 アルキル基を表わすか、

R<sup>35</sup> と R<sup>36</sup> は一緒になって、

- 1) C 2～6 アルキレン基、
- 2) - (C 2～6 アルキレン基) - O - (C 2～6 アルキレン基) -、
- 10 3) - (C 2～6 アルキレン基) - S - (C 2～6 アルキレン基) -、または
- 4) - (C 2～6 アルキレン基) - NR<sup>196</sup> - (C 2～6 アルキレン基) - (基中、R<sup>196</sup> は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わす。) を表わし、

R<sup>38</sup> および R<sup>40</sup> はそれぞれ独立して、C 1～8 アルキル基、C y c 1、または C y c 1 によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、

C y c 1 は、C 3～15 の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）炭素環、または 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）複素環を表わす。ただし、C y c 1 は 1～5 個の R<sup>51</sup> によって置換されていてもよく、

R<sup>51</sup> は、

- (1) C 1～8 アルキル基、
- (2) C 2～8 アルケニル基、
- (3) C 2～8 アルキニル基、
- 25 (4) ハロゲン原子、
- (5) ニトロ基、

- (6)トリフルオロメチル基、  
 (7)トリフルオロメトキシ基、  
 (8)ニトリル基、  
 (9)ケト基、  
 5 (10)C y c 2  
 (11)−OR<sup>52</sup>、  
 (12)−SR<sup>53</sup>、  
 (13)−NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>、  
 (14)−COOR<sup>56</sup>、  
 10 (15)−CONR<sup>57</sup>R<sup>58</sup>、  
 (16)−NR<sup>59</sup>COR<sup>60</sup>、  
 (17)−SO<sub>2</sub>NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>、  
 (18)−OCOR<sup>63</sup>、  
 (19)−NR<sup>64</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、  
 15 (20)−NR<sup>66</sup>COOR<sup>67</sup>、  
 (21)−NR<sup>68</sup>CONR<sup>69</sup>R<sup>70</sup>、  
 (22)−B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、  
 (23)−SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>、  
 (24)−N (SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、  
 20 (25)−S (O) R<sup>72</sup>、または  
 (26)(a)ハロゲン原子、(b)C y c 2、(c)−OR<sup>52</sup>、(d)−SR<sup>53</sup>、(e)−NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>、  
 (f)−COOR<sup>56</sup>、(g)−CONR<sup>57</sup>R<sup>58</sup>、(h)−NR<sup>59</sup>COR<sup>60</sup>、(i)−SO<sub>2</sub>N  
 R<sup>61</sup>R<sup>62</sup>、(j)−OCOR<sup>63</sup>、(k)−NR<sup>64</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、(l)−NR<sup>66</sup>COOR<sup>67</sup>、  
 (m)−NR<sup>68</sup>CONR<sup>69</sup>R<sup>70</sup>、(n)−B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(o)−SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>、(p)−N  
 25 (SO<sub>2</sub>R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、(q)−S (O) R<sup>72</sup>および(r)ケト基から任意に選択される 1  
 ～5 個の基によって置換された C 1 ～8 アルキル基、C 2 ～8 アルケニル基、

C 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{52} \sim R^{62}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{66}$ および $R^{68} \sim R^{71}$ はそれぞれ独立して、

1)水素原子、

2)C 1～8 アルキル基、

5 3)C 2～8 アルケニル基、

4)C 2～8 アルキニル基、

5)C y c 2、または

6)C y c 2、 $-OR^{73}$ 、 $-COOR^{74}$ 、 $-NR^{75}R^{76}$ によって置換されたC  
1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わす

10 か、

$R^{57}$ と $R^{58}$ 、 $R^{61}$ と $R^{62}$ 、 $R^{69}$ と $R^{70}$ は一緒になって、

1)C 2～6 アルキレン基、

2)－(C 2～6 アルキレン基)－O－(C 2～6 アルキレン基)－、

3)－(C 2～6 アルキレン基)－S－(C 2～6 アルキレン基)－、または

15 4)－(C 2～6 アルキレン基)－ $NR^{197}$ －(C 2～6 アルキレン基)－(基  
中、 $R^{197}$ は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル  
基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わす。)を表わし、

$R^{63}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{67}$ および $R^{72}$ はそれぞれ独立して、

1)C 1～8 アルキル基、

20 2)C 2～8 アルケニル基、

3)C 2～8 アルキニル基、

4)C y c 2、または

5)C y c 2、 $-OR^{73}$ 、 $-COOR^{74}$ 、 $-NR^{75}R^{76}$ によって置換されたC  
1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わし、

25  $R^{73} \sim R^{76}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8 アルキル基、C y c  
2、またはC y c 2によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わし、



C y c 2はC y c 1と同じ意味を表わす。ただし、C y c 2は1～5個のR<sup>77</sup>によって置換されていてもよく、

R<sup>77</sup>は、

- 1) C 1～8アルキル基、
- 5 2) ハロゲン原子、
- 3) ニトロ基、
- 4) トリフルオロメチル基、
- 5) トリフルオロメトキシ基、
- 6) ニトリル基、
- 10 7) -OR<sup>78</sup>、
- 8) -NR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>、
- 9) -COOR<sup>81</sup>、
- 10) -SR<sup>82</sup>、
- 11) -CONR<sup>83</sup>R<sup>84</sup>、
- 15 12) C 2～8アルケニル基、
- 13) C 2～8アルキニル基、
- 14) ケト基、
- 15) C y c 6、
- 16) -NR<sup>161</sup>COR<sup>162</sup>、
- 20 17) -SO<sub>2</sub>NR<sup>163</sup>R<sup>164</sup>、
- 18) -OCOR<sup>165</sup>、
- 19) -NR<sup>166</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>167</sup>、
- 20) -NR<sup>168</sup>COOR<sup>169</sup>、
- 21) -NR<sup>170</sup>CONR<sup>171</sup>R<sup>172</sup>、
- 25 22) -SO<sub>2</sub>R<sup>173</sup>、
- 23) -N (SO<sub>2</sub>R<sup>167</sup>)<sub>2</sub>、

24)  $-S(O)R^{173}$ 、

25)(a)ハロゲン原子、(b)  $-OR^{78}$ 、(c)  $-NR^{79}R^{80}$ 、(d)  $-COOR^{81}$ 、(e)  $-SR^{82}$ 、(f)  $-CONR^{83}R^{84}$ 、(g)ケト基、(h)Cyc 6、(i)  $-NR^{161}COR^{162}$ 、(j)  $-SO_2NR^{163}R^{164}$ 、(k)  $-OCOR^{165}$ 、(l)  $-NR^{166}SO_2R^{167}$ 、(m)  $-NR^{168}COOR^{169}$ 、(n)  $-NR^{170}CONR^{171}R^{172}$ 、(o)  $-SO_2R^{173}$ 、(p)  $-N(SO_2R^{167})_2$  および (q)  $-S(O)R^{173}$  から選択される 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{78} \sim R^{84}$ 、 $R^{161} \sim R^{164}$ 、 $R^{166}$ 、 $R^{168}$  および  $R^{170} \sim R^{172}$  は、それぞれ独立して、(a)水素原子、(b)C 1～8 アルキル基、(c)C 2～8 アルケニル基、(d)C 2～8 アルキニル基、(e)Cyc 6、(f)Cyc 6、 $-OR^{174}$ 、 $-COOR^{175}$ 、 $-NR^{176}R^{177}$ 、 $-CONR^{178}R^{179}$  によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わすか、

$R^{83}$  と  $R^{84}$ 、 $R^{163}$  と  $R^{164}$ 、 $R^{171}$  と  $R^{172}$  は一緒になって、

1) C 2～6 アルキレン基、

2)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、

3)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、または

4)  $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{198}-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$  (基中、 $R^{198}$  は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わす。) を表わし、

$R^{165}$ 、 $R^{167}$ 、 $R^{169}$  および  $R^{173}$  はそれぞれ独立して、(a)C 1～8 アルキル基、(b)C 2～8 アルケニル基、(c)C 2～8 アルキニル基、(d)Cyc 6、または (e)Cyc 6、 $-OR^{174}$ 、 $-COOR^{175}$ 、 $-NR^{176}R^{177}$ 、 $-CONR^{178}R^{179}$  によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、

C 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{174} \sim R^{177}$  はそれぞれ独立して、

- 1)水素原子、
- 2)C 1～8アルキル基、
- 3)C y c 6、または
- 4)C y c 6によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、
- 5 R<sup>178</sup>とR<sup>179</sup>は一緒になって、
  - 1)C 2～6アルキレン基、
  - 2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、
  - 3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または
  - 4)－(C 2～6アルキレン基)－NR<sup>199</sup>－(C 2～6アルキレン基)－(基
- 10 中、R<sup>199</sup>は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。)を表わし、
 

C y c 6は、C 3～8の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わす。ただし、C y c 6は1～5個のR<sup>180</sup>によって置換されていて
- 15 もよく、
 

R<sup>180</sup>は、

  - (1)C 1～8アルキル基、
  - (2)ハロゲン原子、
  - (3)ニトロ基、
  - (4)トリフルオロメチル基、
  - (5)トリフルオロメトキシ基、
  - (6)ニトリル基、
  - (7)－OR<sup>181</sup>、
  - (8)－NR<sup>182</sup>R<sup>183</sup>、
  - (9)－COOR<sup>184</sup>、
  - (10)－SR<sup>185</sup>、または
- 20
- 25

(11)  $-\text{CONR}^{186}\text{R}^{187}$ を表わし、

$\text{R}^{181} \sim \text{R}^{187}$ はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、

2)  $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基、

5 3) フェニル基、または

4) フェニル基によって置換された  $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基を表わすか、

$\text{R}^{182}$ と $\text{R}^{183}$ 、 $\text{R}^{186}$ と $\text{R}^{187}$ は一緒になって、

1)  $\text{C} 2 \sim 6$  アルキレン基、

2)  $-(\text{C} 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-\text{O}-(\text{C} 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、

10 3)  $-(\text{C} 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-\text{S}-(\text{C} 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、または

4)  $-(\text{C} 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-\text{NR}^{200}-(\text{C} 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$  (基中、 $\text{R}^{200}$ は、水素原子、 $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換された  $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基を表わす。)を表わし、

$\text{R}^2$ は、

15 (1) 水素原子、

(2)  $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基、

(3)  $\text{C} 2 \sim 8$  アルケニル基、

(4)  $\text{C} 2 \sim 8$  アルキニル基、

(5)  $-\text{OR}^{90}$ 、

20 (6)  $\text{Cyc} 3$ 、または

(7) (a) ハロゲン原子、(b)  $-\text{OR}^{90}$ 、(c)  $-\text{SR}^{91}$ 、(d)  $-\text{NR}^{92}\text{R}^{93}$ 、(e)  $-\text{COOR}^{94}$ 、(f)  $-\text{CONR}^{95}\text{R}^{96}$ 、(g)  $-\text{NR}^{97}\text{COR}^{98}$ 、(h)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{99}\text{R}^{100}$ 、(i)  $-\text{OCOR}^{101}$ 、(j)  $-\text{NR}^{102}\text{SO}_2\text{R}^{103}$ 、(k)  $-\text{NR}^{104}\text{COOR}^{105}$ 、(l)  $-\text{NR}^{106}\text{CONR}^{107}\text{R}^{108}$ 、(m)  $\text{Cyc} 3$ 、(n) ケト基および(o)  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{103})_2$  から任意に選択される 1～5 個の基によって置換された  $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基、 $\text{C} 2 \sim 8$  アルケニル基または  $\text{C} 2 \sim 8$  アルキニ

ル基を表わし、

$R^{90} \sim R^{100}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{104}$ および $R^{106} \sim R^{108}$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) C 1 ～ 8 アルキル基、
- 5 3) C 2 ～ 8 アルケニル基、
- 4) C 2 ～ 8 アルキニル基、
- 5) C y c 3、または
- 6) C y c 3 によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基、  
C 2 ～ 8 アルキニル基を表わすか、
- 10  $R^{95}$ と $R^{96}$ 、 $R^{99}$ と $R^{100}$ 、 $R^{107}$ と $R^{108}$ は一緒になって、
- 1) C 2 ～ 6 アルキレン基、
- 2) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — O — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —、
- 3) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — S — (C 2 ～ 6 アルキレン基) —、または
- 4) — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — NR<sup>201</sup> — (C 2 ～ 6 アルキレン基) — を表
- 15 わし、

$R^{201}$ は、水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基  
によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わし、

$R^{101}$ 、 $R^{103}$ および $R^{105}$ はそれぞれ独立して、

- 1) C 1 ～ 8 アルキル基、
- 20 2) C 2 ～ 8 アルケニル基、
- 3) C 2 ～ 8 アルキニル基、または
- 4) C y c 3 または C y c 3 によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8  
アルケニル基、C 2 ～ 8 アルキニル基を表わし、
- C y c 3 は C y c 1 と同じ意味を表わす。
- 25 ただし、C y c 3 は 1 ～ 5 個の  $R^{109}$  によって置換されていてもよく、  
 $R^{109}$  は  $R^{51}$  と同じ意味を表わし、

$R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1～8アルキル基、
- (3) C 2～8アルケニル基、
- 5 (4) C 2～8アルキニル基、
- (5)  $-\text{COOR}^{120}$ 、
- (6)  $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$ 、
- (7) C y c 4、または
- (8) (a)ハロゲン原子、(b)ニトリル基、(c)C y c 4、(d) $-\text{COOR}^{120}$ 、(e)
- 10  $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$ 、(f) $-\text{OR}^{123}$ 、(g) $-\text{SR}^{124}$ 、(h) $-\text{NR}^{125}\text{R}^{126}$ 、(i)
- $-\text{NR}^{127}\text{COR}^{128}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{129}\text{R}^{130}$ 、(k) $-\text{OCOR}^{131}$ 、(l) $-\text{N}$
- $\text{R}^{132}\text{SO}_2\text{R}^{133}$ 、(m) $-\text{NR}^{134}\text{COOR}^{135}$ 、(n) $-\text{NR}^{136}\text{CONR}^{137}$
- $\text{R}^{138}$ 、(o) $-\text{S}-\text{SR}^{139}$ 、(p) $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NHR}^{140}$ 、(q)ケト基、(r)
- $-\text{NR}^{145}\text{CONR}^{146}\text{COR}^{147}$ および(s) $-\text{N} (\text{SO}_2\text{R}^{133})_2$ から選択さ
- 15 れた1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケ
- ニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

$\text{R}^{120} \sim \text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{132}$ 、 $\text{R}^{134}$ 、 $\text{R}^{136} \sim \text{R}^{138}$ 、 $\text{R}^{145}$ および $\text{R}^{146}$ はそれぞれ独立して、

- 1)水素原子、
- 20 2)C 1～8アルキル基、
- 3)C 2～8アルケニル基、
- 4)C 2～8アルキニル基、
- 5)C y c 4、または
- 6)C y c 4、ハロゲン原子、 $-\text{OR}^{148}$ 、 $-\text{SR}^{149}$ 、 $-\text{COOR}^{150}$ 、また
- 25 は $-\text{NHCOR}^{141}$ によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケ
- ニル基、C 2～8アルキニル基を表わすか、

$R^{121}$ と $R^{122}$ 、 $R^{129}$ と $R^{130}$ 、 $R^{137}$ と $R^{138}$ は一緒になって、

- 1) C 2～6 アルキレン基、
- 2) — (C 2～6 アルキレン基) — O — (C 2～6 アルキレン基) —、
- 3) — (C 2～6 アルキレン基) — S — (C 2～6 アルキレン基) —、または
- 5 4) — (C 2～6 アルキレン基) —  $NR^{202}$  — (C 2～6 アルキレン基) — を表わし (基中、 $R^{202}$ は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わし、

$R^{131}$ 、 $R^{133}$ 、 $R^{135}$ 、 $R^{139}$ および $R^{147}$ は、それぞれ独立して、

- 1) C 1～8 アルキル基、
- 10 2) C 2～8 アルケニル基、
- 3) C 2～8 アルキニル基、
- 4) Cyc 4、または
- 5) Cyc 4、ハロゲン原子、—OR<sup>148</sup>、—SR<sup>149</sup>、—COOR<sup>150</sup>、または—NHCOOR<sup>141</sup>によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケ
- 15 ニル基、C 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{140}$ は、水素原子、—COOR<sup>142</sup>、または—SO<sub>2</sub>R<sup>143</sup>を表わし、

$R^{141}$ ～ $R^{143}$ は、それぞれ独立して、

- 1) C 1～8 アルキル基、
- 2) C 2～8 アルケニル基、
- 20 3) C 2～8 アルキニル基、
- 4) Cyc 4、または
- 5) Cyc 4によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{148}$ ～ $R^{150}$ は、それぞれ独立して、

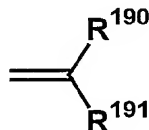
- 25 1) 水素原子、
- 2) C 1～8 アルキル基、

- 3) C 2 ～ 8 アルケニル基、  
 4) C 2 ～ 8 アルキニル基、  
 5) C y c 4、または  
 6) C y c 4 によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基、  
 5 C 2 ～ 8 アルキニル基を表わし、

C y c 4 は C y c 1 と同じ意味を表わす。ただし、C y c 4 は 1 ～ 5 個の  $R^{144}$  によって置換されていてもよく、 $R^{144}$  は  $R^{51}$  と同じ意味を表わす。) を表わすか、

$R^3$  と  $R^4$  は一緒になって、

10



(基中、 $R^{190}$  および  $R^{191}$  はそれぞれ独立して、 $R^3$  または  $R^4$  と同じ意味を表わす。) を表わし、

$R^5$  は、

- (1) 水素原子、  
 15 (2) C 1 ～ 8 アルキル基、  
 (3) C y c 5、または  
 (4) C y c 5 によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わす。

(基中、C y c 5 は C y c 1 と同じ意味を表わす。ただし、C y c 5 は 1 ～ 5 個の  $R^{160}$  によって置換されていてもよく、

- 20  $R^{160}$  は  $R^{51}$  と同じ意味を表わす。]

で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの N-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する H I V 感染の予防および／または治療剤。



2. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するAIDSの予防および／または治療剤。

5

3. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する多剤耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤。

10

4. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と、他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤とを組み合わせるHIV感染の予防および／または治療剤。

15

5. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と、他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤とを組み合わせるAIDSの予防および／または治療剤。

20

6. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される少なくとも一つのトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と、他の少なくとも1種類のHIV感染の予防および／または治療剤とを組み合わせる、多剤耐性を獲

25

得したH I V感染の予防および／または治療剤。

7. 他のH I V感染の予防および／または治療剤が、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン制御剤である請求の範囲4、5または6に記載の予防および／または治療剤。

8. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される少なくとも一つのトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩とH I V感染を阻害しない薬物を組み合わせてなる、単剤よりも治療効果の増強されたH I V感染の予防および／または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02553

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/499, A61K31/5377, A61P34/18, A61P43/00  
// (C07D471/10, C07D211:04, C07D241:04)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/499, A61K31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/11940 A1 (Eli Lilly and Co.), 03 April, 1997 (03.04.97), & AU 7382896 A & CA 2233204 A & EP 854869 A & NZ 320963 A & JP 11-512723 A	1-8
A	JP 59-89671 A (SPOFA spojene podniky pro zdravotnickou výrobu), 23 May, 1984 (23.05.84), & CS 8207012 A & BE 897843 A & SE 8305157 A & DE 3335891 A & FR 2533919 A & GB 2127807 A & CH 655929 A & YU 195283 A & IT 1171091 B & HU 193047 B & AT 336683 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
23 May, 2002 (23.05.02)

Date of mailing of the international search report  
11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02553

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/13101 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 08 July, 1993 (08.07.93), (Family: none)	1-8
P,X	WO 01/40227 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 June, 2001 (07.06.01), (Family: none)	1-8
P,X	MAEDA, K. et al., "Novel Low Molecular Weight Spirodiketopiperazin Derivatives Potently Inhibit R5 HIV-1 Infection through Their Antagonistic Effects on CCR5", Journal of Biological Chemistry, 276(37), pages 35194 to 35200(2001)	1-8

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/499, A61K31/5377, A61P31/18, A61P43/00// (C07D471/10, C07D211:04, C07D241:04)

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/499, A61K31/5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/11940 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 1997.04.03 & AU 7382896 A & CA 2233204 A & EP 854869 A & NZ 320963 A & JP 11-512723 A	1-8
A	JP 59-89671 A (スポファ・スポイエネ・ポドニキ・プロ・ツドラ ポトニツコウ・ビロブ) 1984.05.23 & CS 8207012 A & BE 897843 A & SE 8305157 A & DE 3335891 A & FR 2533919 A & GB 2127807 A & CH 655929 A & YU 195283 A & IT 1171091 B & HU 193047 B & AT 336683 A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.05.02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則

4 P

7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)